

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43)

Veröffentlichungstag:
09.01.2002 Patentblatt 2002/02

(51)

Int Cl.7: A61K 49/00

(21)

Anmeldenummer: 01250164.9

(22)

Anmeldetag: 14.05.2001

<div>(84)</div> <div>Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR Benannte Erstreckungsstaaten: AL LT LV MK RO SI</div>	<div><ul style="list-style-type: none">• Licha, Kai, Dr. 14612 Falkensee (DE)• Bornhop, Darryl, Dr. Lubbock, Texas 79413 (US)• Platzek, Johannes, Dr. 12621 Berlin (DE)</div>
<div>(30)</div> <div>Priorität: 15.05.2000 US 571407</div>	
<div>(71)</div> <div>Anmelder: Shering Aktiengesellschaft 13353 Berlin (DE)</div>	<div>Bemerkungen:</div> <div>Das Sequenzprotokoll, das als Anlage zu den Anmeldungsunterlagen mitveröffentlicht ist, ist nach dem Anmeldetag eingereicht worden. Der Anmelder hat erklärt, dass dieses nicht über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</div>
<div>(72)</div> <div>Erfinder:<ul style="list-style-type: none">• Bauer, Michael, Dr. 13503 Berlin (DE)• Becker, Andreas, Dr. 85570 Markt Schwaben (DE)</div>	

(54)

Konjugate von Peptiden und Lanthanid-Chelaten für die Fluoreszenzdiagnostik

(57)

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen zur

Fluoreszenzdiagnostik, die Verwendung dieser Verbindungen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Fluoreszenzdiagnostik und betrifft neue Verbindungen, welche in den Patentansprüchen definiert sind. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung dieser Verbindungen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] Die Verwendung von Lanthanid-Chelaten in der endoskopischen Diagnostik wurde bereits beschrieben (Houlne et al., Journal of Biomedical Optics, April 1998, Vol. 3, No. 2, Seite 145 ff.; WO 97/40055). Insbesondere Terbium- und Europiumkomplexe mit Tri- und Tetraazamakrocyclischen Chelatoren wurden bereits erfolgreich als fluoreszierende in vitro- oder in vivo-Diagnostika eingesetzt. Werden die Verbindungen mit Licht geeigneter Wellenlänge bestrahlt, senden sie eine langlebige Fluoreszenz im sichtbaren Bereich aus. Dies gilt auch für die in WO 99/46600 beschriebenen Europiumkomplexe.

[0003] Für eine medizinische Anwendung ist es jedoch nicht nur notwendig, daß ein Fluoreszenzdiagnostikum Licht bestimmter Wellenlänge absorbiert und Licht anderer Wellenlänge emittiert. Vielmehr ist die Gewebeselektivität der Substanz eine Grundvoraussetzung dafür, daß der behandelnde Arzt eine sichere Diagnose stellen kann. Dies ist insbesondere bei der Tumorerkennung eine wichtige Anforderung an ein Diagnostikum, um falschpositive Resultate zu vermeiden. Die bekannten Verbindungen des Standes der Technik weisen noch keine ausreichende Gewebeselektivität auf. Verbesserungen betreffend die selektive Anreicherung einer fluoreszierenden Substanz in erkranktem Gewebe sind daher wünschenswert.

[0004] Aufgabe der Erfindung ist es daher, Verbindungen bereitzustellen, die sich selektiv in erkranktem Gewebe anreichern und nach Anregung mit Licht bestimmter Wellenlänge eine langlebige Fluoreszenz aussenden.

[0005] Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Konjugate aus Komplexverbindungen und rezeptorbindenden Peptiden bereitgestellt werden. Die rezeptorbindenden Peptide reichern sich selektiv in erkranktem Gewebe an.

[0006] Die neuen Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

X für eine beliebige α , β oder γ -Aminosäure mit D- oder L-Konfiguration und

m für eine Zahl von 5 bis 30 steht, wobei die resultierende Aminosäuresequenz $(X)_m$, welche aus beliebigen aneinandergereihten Aminosäuren X besteht, geradkettiger Natur oder über eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinen oder Homocysteinen oder amidisch zwischen N- und C-Terminus cyclisiert sein kann und für die Aminosäuresequenz des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP), des Somatostatins oder des Neurotensins, oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP, des Somatostatins oder des Neurotensins steht,

A^1 für ein Wasserstoffatom, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

L^1 und L^2 unabhängig voneinander einen Acetylrest oder einen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 6 Hydroxygruppen und/oder 1 bis 6 Amidgruppen substituiert sein kann, oder einen Poly(oxyethylen)rest mit 2 bis 30 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ Einheiten darstellen,

A^2 für eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

unter der Bedingung, daß mindestens einer der Reste A^1 oder A^2 eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellt, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

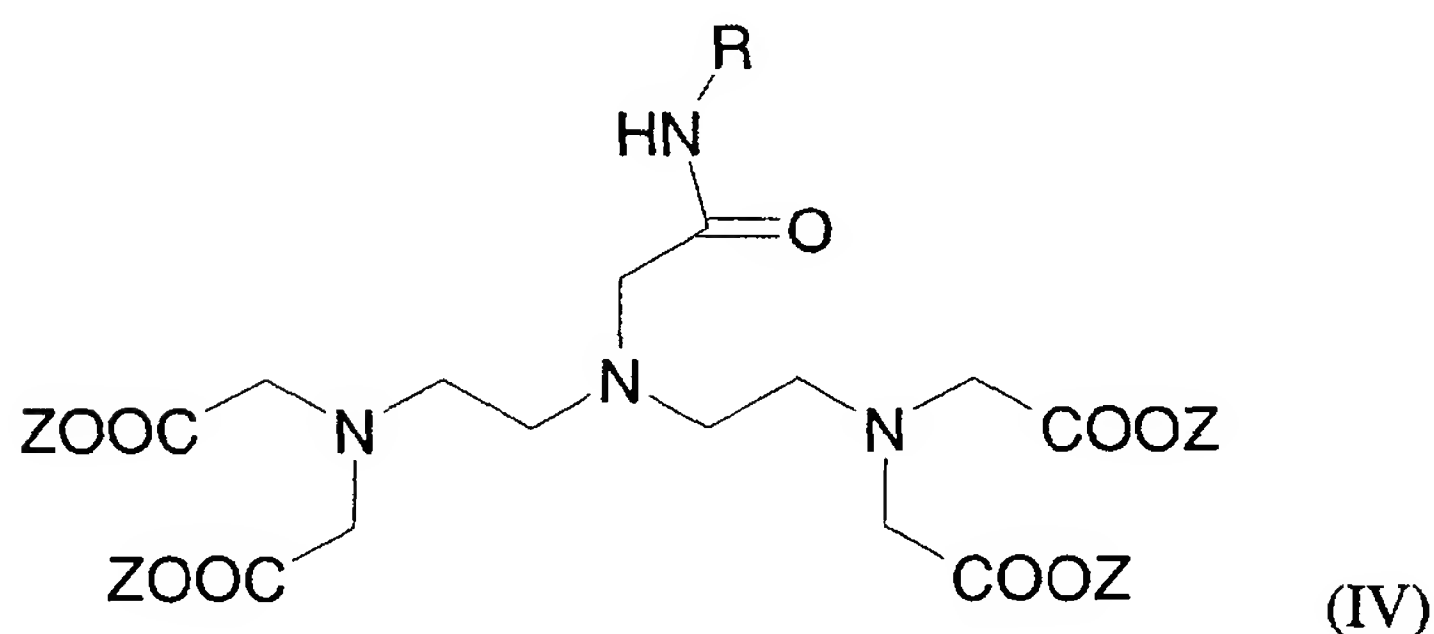
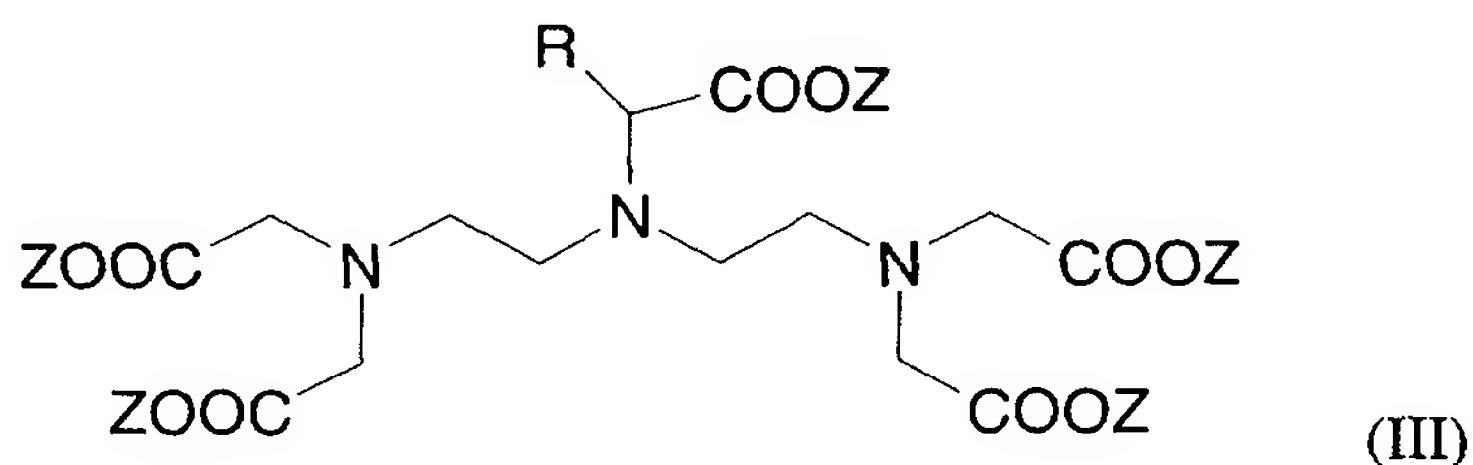
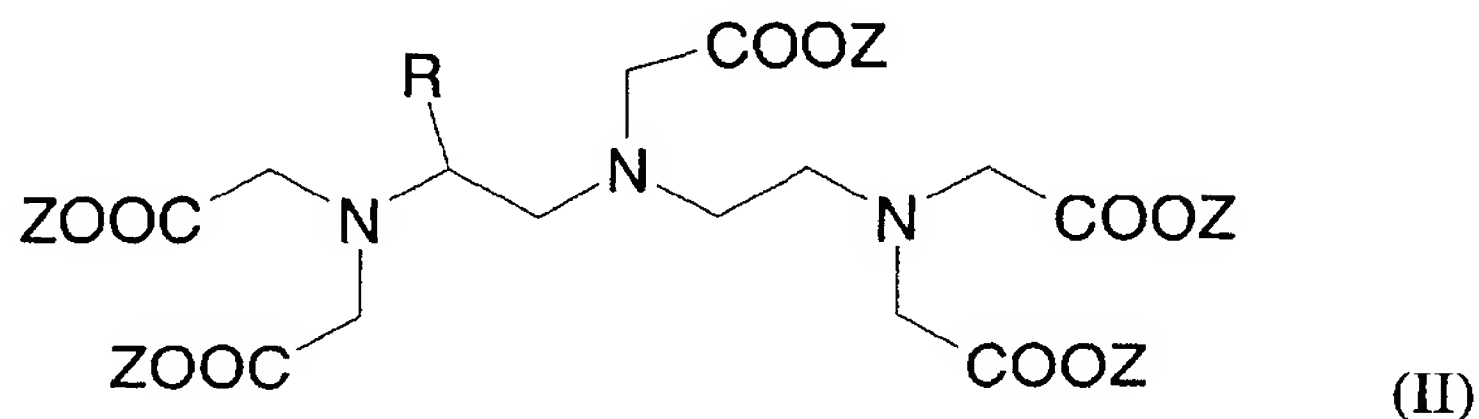
wobei für den Fall, daß A^1 und/oder A^2 eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellen, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert, A^1 an die N-terminale Aminogruppe und A^2 an eine Aminogruppe der Amino-

säure Lysin oder an eine Hydroxygruppe der Aminosäure Serin oder an die Mercaptogruppe der Aminosäure Cystein oder Homocystein in beliebiger Position innerhalb der Aminosäuresequenz (X)_m geknüpft ist, und deren physiologisch verträgliche Salze.

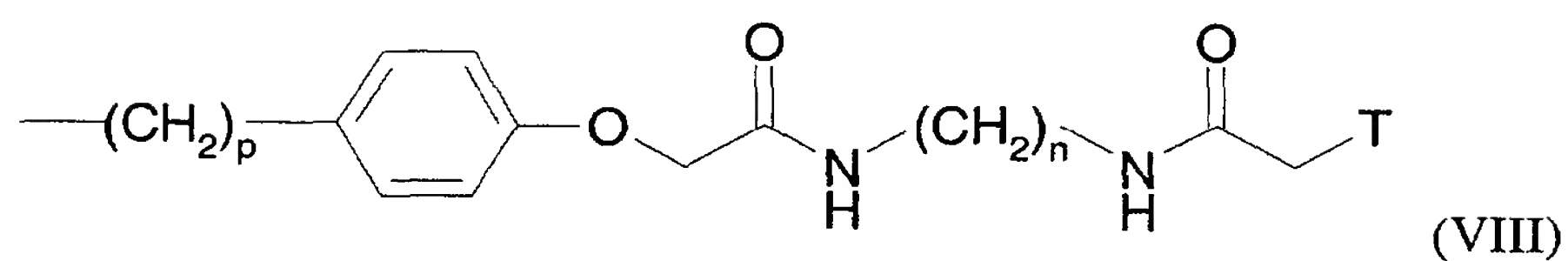
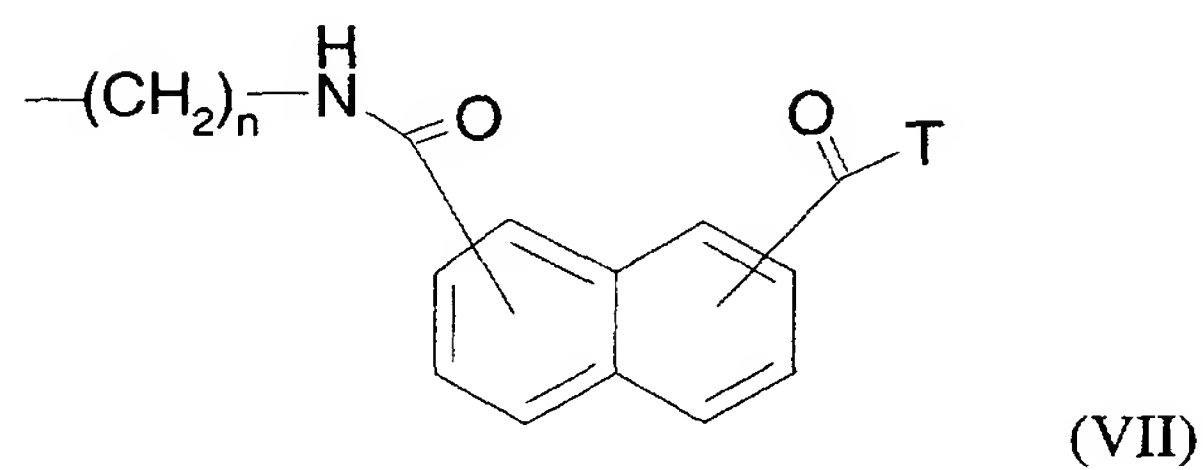
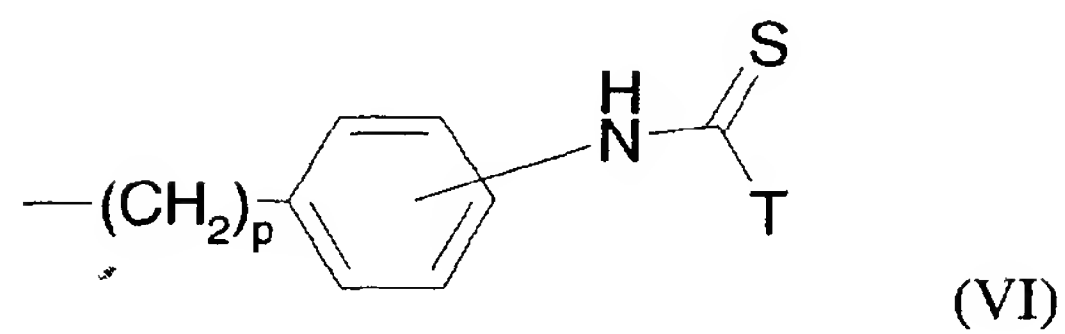
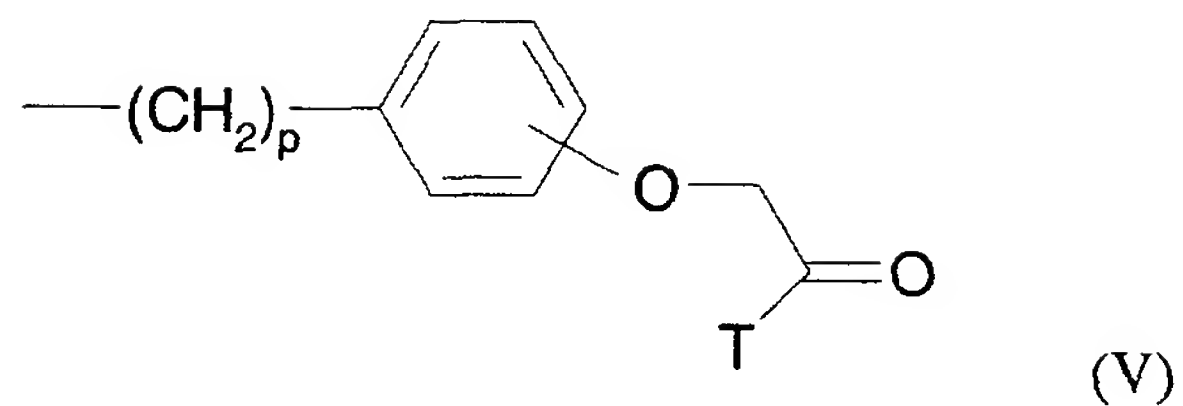
[0007] Der Begriff "Aminosäure" im Sinne dieser Erfindung steht für eine Carbonsäure mit einer oder mehreren Aminogruppen im Molekül sowie für cyclisierte Aminosäuren wie z.B. Pyroglutaminsäure.

[0008] Bevorzugte Chelatoren (Komplexbildner) sind Derivate der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und des 1,4,7,10-Tetraazacyclododecans (DOTA).

[0009] Von den DTPA-Derivaten sind solche der allgemeinen Formeln (II), (III) und (IV) bevorzugt:

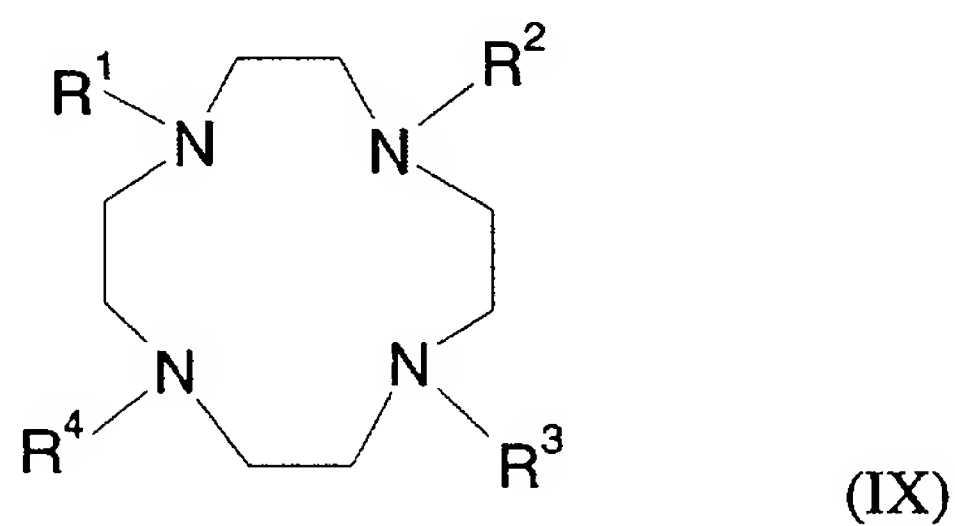


worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 steht, und worin R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten C₁-C₁₀-Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält, oder worin R einen der folgenden Reste darstellt:



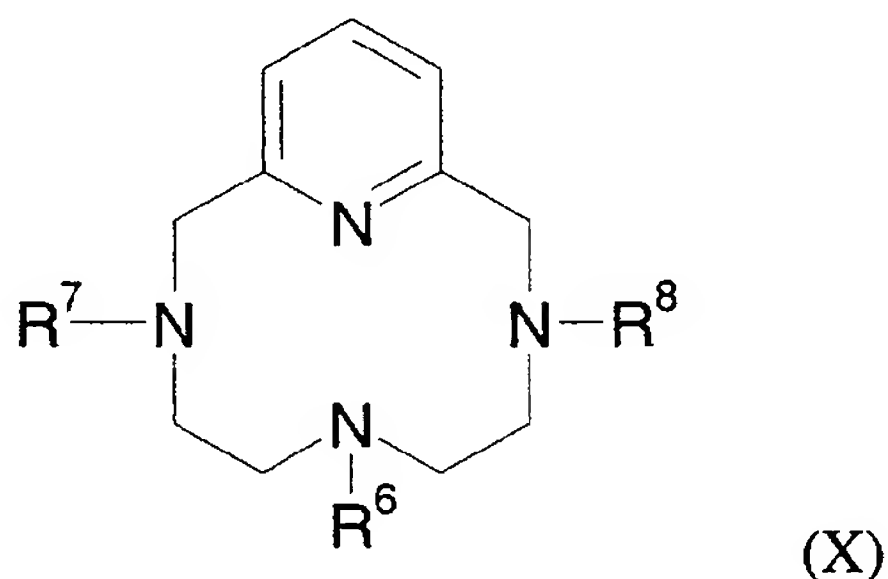
worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 steht und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

[0010] Von den DOTA-Derivaten sind solche der allgemeinen Formel (IX) bevorzugt:



worin R^1 einen Rest $—CHR^5-COM$ darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht, mit Z in der obengenannten Bedeutung, oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin R^5 für einen Rest (VIII) oder für eine C_1-C_{20} -Alkylgruppe steht, welche mindestens eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten, welche gegebenenfalls mit einem Halogenatom substituiert sein können, und mindestens eine weitere $COOH$ -Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 3 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält, und worin R^2 bis R^4 unabhängig voneinander einen Rest CH_2COOZ , einen Phosphonsäurerest oder eine Gruppe $—(CH_2)_p-Y$ darstellen, in der p für 0 oder 1 steht und Y einen gegebenenfalls substituierten Heteroaromaten darstellt.

[0011] Weitere bevorzugte Komplexbildner sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (X):



worin R^6 einen Rest $—CHR^9-COM$ darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin R^9 für einen Rest (VIII) oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe steht, welche gegebenenfalls eine weitere $COOH$ -Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 2 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 2 Amidgruppen enthält,

und worin R^7 und R^8 unabhängig voneinander einen Rest CH_2COOZ oder einen Phosphonsäurerest darstellen.

[0012] Die Metallkomplexe enthalten bevorzugt ein Terbium- oder Europiumkation.

[0013] Die rezeptorbindenden Peptide sind das native vasoaktive intestinale Peptid (VIP), das Somatostatin oder das Neurotensin sowie Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP, des Somatostatins oder des Neurotensins.

[0014] Das native VIP wird durch die Aminosäuresequenz

HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN

beschrieben.

[0015] Das Somatostatin wird durch die Aminosäuresequenz

AGCKNFFWKTFTSC

beschrieben.

[0016] Das Neurotensin wird durch die Aminosäuresequenz

Pyroglutaminsäure-LYENKPRRPYIL

beschrieben.

[0017] Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP seien beispielhaft die folgenden Verbindungen genannt:

5 RLRKQMAVKKYLSILN RLRKQMAVKKYLSIL RLRKQMAVKKYLSI
 LRKQMAVKKYLSILN LRKQMAVKKYLSIL LRKQMAVKKYLSI
 RKQMAVKKYLSILN RKQMAVKKYLSIL RKQMAVKKYLSI
 KQMAVKKYLSILN KQMAVKKYLSIL KQMAVKKYLSI
 10 QMAVKKYLSILN QMAVKKYLSIL QMAVKKYLSI
 MAVKKYLSILN MAVKKYLSIL MAVKKYLSI
 AVKKYLSILN AVKKYLSIL AVKKYLSI
 15

20 RLRKQMAVKKYLS RLRKQMAVKKYLN RLRKQMAVKKYL
 LRKQMAVKKYLS LRKQMAVKKYLN LRKQMAVKKYL
 RKQMAVKKYLS RKQMAVKKYLN RKQMAVKKYL
 KQMAVKKYLS KQMAVKKYLN KQMAVKKYL
 25 QMAVKKYLS QMAVKKYLN QMAVKKYL
 MAVKKYLS MAVKKYLN MAVKKYL
 AVKKYLS AVKKYLN AVKKYL
 30

35 **[0018]** Weitere Beispiele für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP sind die folgenden Verbindungen:

40 rlrkq mavkkylnsiln rlrkq mavkkylnsil rlrkq mavkkylnsi
 lrkq mavkkylnsiln lrkq mavkkylnsil lrkq mavkkylnsi
 rkq mavkkylnsiln rkq mavkkylnsil rkq mavkkylnsi
 kq mavkkylnsiln kq mavkkylnsil kq mavkkylnsi
 45 qmavkkylnsiln qmavkkylnsil qmavkkylnsi
 mavkkylnsiln mavkkylnsil mavkkylnsi

50
 avkkylnsiln avkkylnsil avkkylnsi
 55

	RLRKQMAvKKyLNSILN	RLRKQMAvKKyLNSIL	RLRKQMAvKKyLNSI
	LRKQMAvKKyLNSILN	LRKQMAvKKyLNSIL	LRKQMAvKKyLNSI
5	RKQMAvKKyLNSILN	RKQMAvKKyLNSIL	RKQMAvKKyLNSI
	KQMAvKKyLNSILN	KQMAvKKyLNSIL	KQMAvKKyLNSI
	QMAvKKyLNSILN	QMAvKKyLNSIL	QMAvKKyLNSI
10	MAvKKyLNSILN	MAvKKyLNSIL	MAvKKyLNSI
	AvKKyLNSILN	AvKKyLNSIL	AvKKyLNSI

15 **[0019]** Weiter können 1 bis m Aminosäuren unabhängig voneinander gegen ihre jeweilige D-Aminosäure oder gegen andere L- oder D-Aminosäuren ausgetauscht sein, wobei m die oben angegebene Bedeutung hat. Sämtliche Aminosäuren (X)_m können auch gegen ihre jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sein. Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides können auch retrosynthetische Aminosäuresequenzen ausgewählt sein. Bei diesen retrosynthetischen Aminosäuresequenzen können 1 bis m Aminosäuren gegen die jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sein.

20 **[0020]** Ferner seien im folgenden weitere Beispiele für VIP-Analoga aufgeführt:

	FSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
25	ISDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
	LSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
	HFDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
30	HHDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
	HIDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
	HLDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
35	HMDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
	HQDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
40	HTDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN

45

50

55

HVDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HWDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 5 HYDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSAAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSEAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 10 HSFVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSHAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSIIVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 15 HSLAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 20 HSWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDGVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 25 HSDMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDQVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDSVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 30 HSDWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDYVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAFFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 35 HSDAIFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDALFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAMFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 40 HSDATFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAWFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAYFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 45 HSDAVKTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFVDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFWDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 50 HSDAVFTDNW TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRRRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRWRKQMAVK KYLNSILN
 55

5 HSDAVFTDNY TRLRFQMAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRLQMAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRMQMAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRRQMAVK KYLNSILN
10 HSDAVFTDNY TRLRKAMAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKFMAYK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKIMAVK KYLNSILN
15 HSDAVFTDNY TRLRKKMAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKLMAYK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKMMAYK KYLNSILN
20 HSDAVFTDNY TRLRKRMAYK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKVMAYK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKWMAYK KYLNSILN
25 HSDAVFTDNY TRLRKYMAYK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQFAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQIAVK KYLNSILN
30 HSDAVFTDNY TRLRKQKAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQLAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQQAVK KYLNSILN
35 HSDAVFTDNY TRLRKQRAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQWAVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQMFVK KYLNSILN
40 HSDAVFTDNY TRLRKQMIVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQMKVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQMLVK KYLNSILN
45 HSDAVFTDNY TRLRKQMMVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQMQVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQMRVK KYLNSILN
50 HSDAVFTDNY TRLRKQMVVK KYLNSILN
HSDAVFTDNY TRLRKQMWVK KYLNSILN
55 HSDAVFTDNY TRLRKQMYVK KYLNSILN

5 HSDAVFTDNY TRLRKQMAAK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAIK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMALK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVR KYLNSILN
 10 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK RYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK WYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KFLNSILN
 15 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KWLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLASILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLFSILN
 20 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLISILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLMSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLSSILN
 25 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLVSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLWSILN
 30 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNNILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNRILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNWILN
 35 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNYILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSLLN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSSLN
 40 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSWLN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSYLN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIFN
 45 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIIN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIWN
 50 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILW

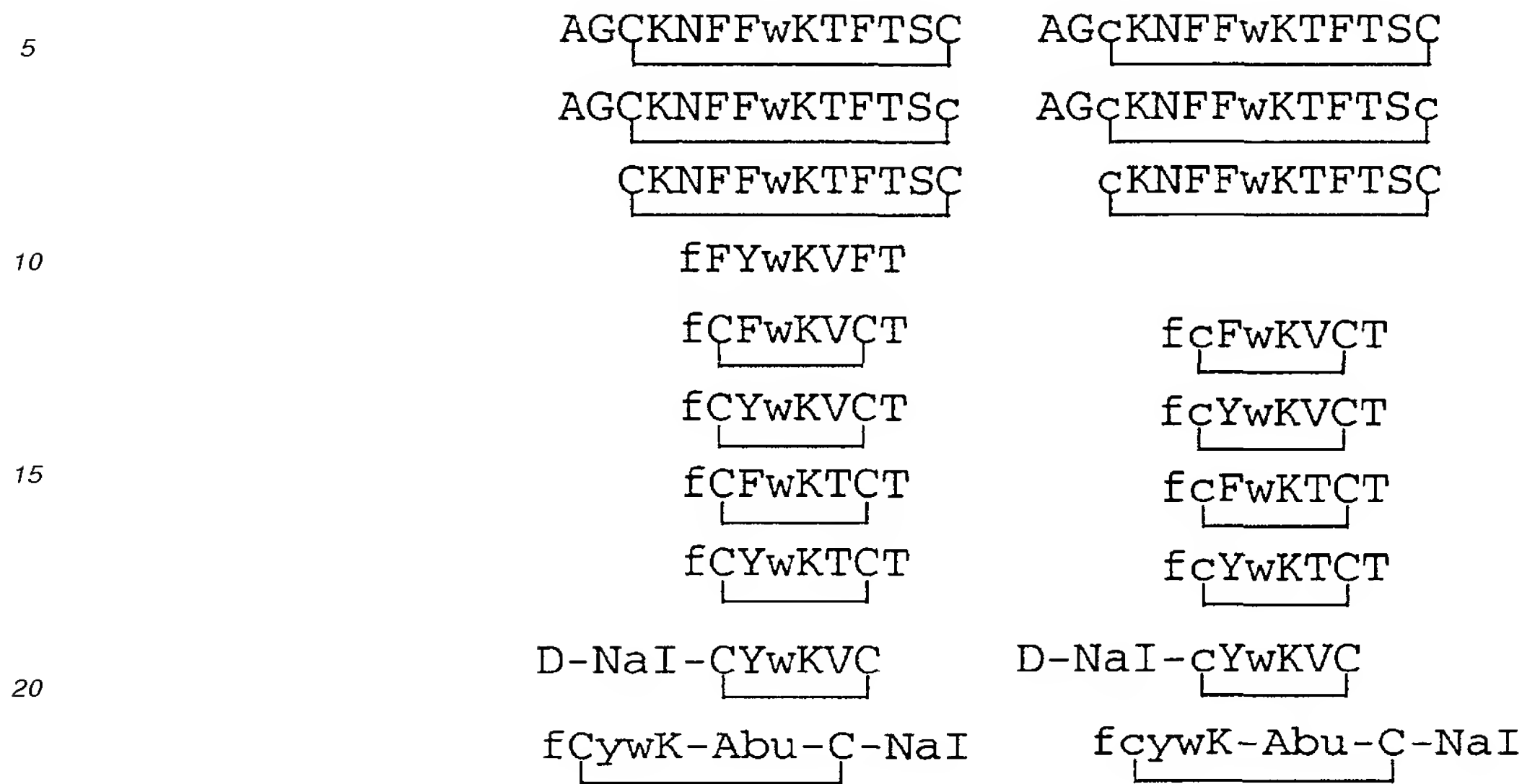
[0021] Weiter können VIP-Analoga verwendet werden, die durch die folgende Formel beschrieben werden:

55 HSDAVFTX¹X²Y X³RLRKQMAVK KYLNSILN,

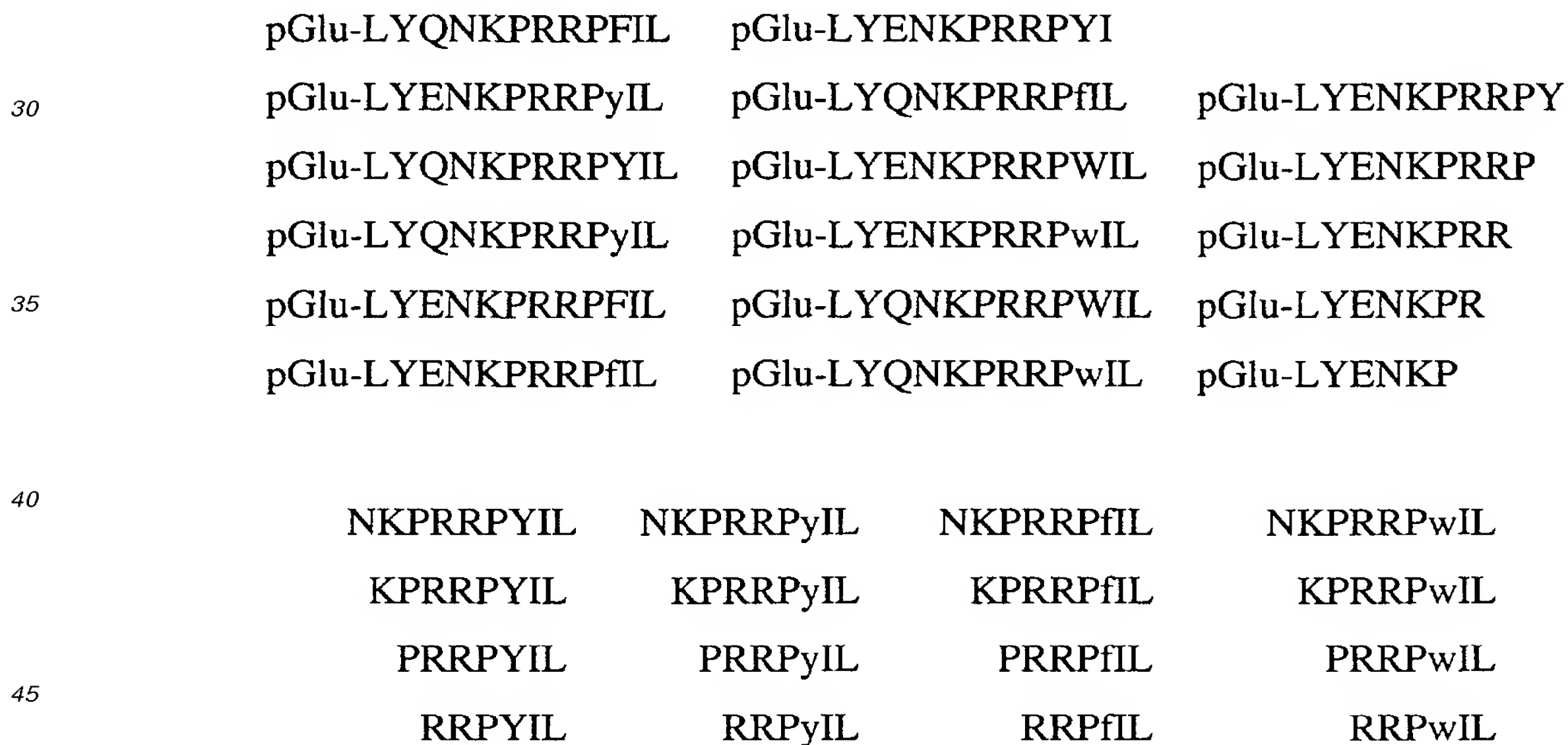
worin X¹, X² und X³ jede beliebige Aminosäure darstellen können.

[0022] Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Somatostatins können folgende Sequenzen aus-

gewählt sein:



[0023] Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Neurotensins können folgende Sequenzen ausgewählt sein:



[0024] Die Terbiumkomplexe emittieren nach Einstrahlung von nicht sichtbarem Licht der Wellenlänge 250 bis 450 nm eine langlebige Fluoreszenz im Millisekundenbereich, welche Wellenlängen im Bereich von 480 bis 600 nm aufweist. In diesem Wellenlängenbereich ist das menschliche Auge am empfindlichsten. Die langlebige Fluoreszenz der erfindungsgemäßen Verbindungen überdauert die bei der endoskopischen Untersuchung auftretende Autofluoreszenz des Gewebes. Die endoskopische Diagnostik von oberflächlichen Tumoren wird durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wesentlich erleichtert. Ähnliche Vorteile ergeben sich durch die Möglichkeit der topischen Applikation (z.B. durch Versprühen).

[0025] Eine Anreicherung im krankhaften Gewebe wird auch durch i.v.-Applikation erreicht. Werden die erfindungsgemäßen Substanzen während einer Operation interstitiell appliziert, reichern sie sich in den sogenannten "Wächter-

Lymphknoten" an. Der Chirurg kann dadurch diesen Lymphknoten durch seine Fluoreszenz besser erkennen und entsprechende therapierelevante Entscheidungen treffen.

[0026] Die erfindungsgemäßen Substanzen sind daher besonders geeignet zur In-vivo-Diagnostik von Tumoren, anderen erkrankten Gewebereichen oder Adenomen mittels optischer Detektionsverfahren, oder zur In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik von Tumoren, Tumorzellen und/oder entzündlichen Geweben mittels endoskopischer Verfahren im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, Bronchialtrakt, der Blase oder der Zervix.

[0027] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur endoskopischen In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei dem Patienten die Verbindungen topisch durch Versprühen im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, der Blase, oder durch Inhalation den Bronchien zugeführt werden. Im Falle des Versprühens im Gastrointestinaltrakt, im Oesophagus und der Blase wird der nicht gebundene, überschüssige Anteil der Verbindung anschließend durch Waschen entfernt. Schließlich wird die endoskopische Untersuchung durch örtliche Anregung mit einer aus dem Spektralbereich von 250 bis 450 nm ausgewählten Anregungswellenlänge und durch ortsabhängige Detektion der spezifischen, von der Verbindung emittierten Fluoreszenzstrahlung durchgeführt.

[0028] Die Synthese der Verbindungen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren. Detaillierte Synthesvorschriften befinden sich in den nachfolgenden Beispielen. Eine besonders vorteilhafte Möglichkeit der Synthese der Konjugate ergibt sich durch den Einbau einer Essigsäureeinheit an den Aromaten des Metallkomplexes. Diese Carbonsäure, die sich außerhalb des Metallkomplexes befindet, ist besonders gut aktivierbar, wobei die Stabilität des Komplexes durch die Aktivierung nicht beeinflußt wird. Dadurch kann der Metallkomplex unter besonders milden Reaktionsbedingungen an ein Peptid gekoppelt werden. Der Vorteil nur einer aktivierbaren Gruppe, wie z.B. einer Carboxylgruppe, oder einer bereits aktivierten Gruppe, wie z.B. einem Isothiocyanat, einer Halogenalkylgruppe oder einer Halogenacetylgruppe, besteht darin, daß eine chemisch einheitliche Kopplung erfolgen kann. Die Halogenacetylgruppe hat den besonderen Vorteil, daß eine chemisch einheitliche Kopplung an die Mercaptogruppe des Cysteins oder Homocysteins erfolgt. Diese Kopplung kann in Lösung an das ungebundene und von Schutzgruppen befreite Peptid erfolgen. Durch die aktivierten Gruppen ist eine Kopplung an Peptide möglich, ohne daß Nebenreaktionen auftreten. Bei dem neuen Herstellungsverfahren wird demnach zunächst ein Metallkomplex hergestellt, welcher anschließend durch Aminolyse des entsprechenden Aktivesters an ein Peptid gekoppelt wird.

[0029] Gegenstand der Erfindung ist auch ein optisches Diagnostikum zur in-vivo-Diagnostik erkrankter Gewebereiche, welches mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit den üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen sowie Verdünnungsmitteln enthält. Derartige galenische Zubereitungen werden vorteilhafterweise durch Sterilfiltration der entsprechenden Lösungen hergestellt.

[0030] Erfindungsgemäße Verbindungen, die paramagnetische Metallatome enthalten, sind darüber hinaus für die Magnetresonanz-Bildgebung und — Spektroskopie geeignet.

[0031] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

[0032] N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

a) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(benzyloxycarbonyl-methyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-benzyloxycarbonylmethoxy)-phenyl]-alaninbenzylester

[0033] 1,9 g (2 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(benzyloxycarbonyl-methyl)-amino]-ethyl}-L-tyrosinbenzylester (WO 96/26180, Beispiel 1a) werden in 10 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0°C unter Argon mit 53 mg (2,2 mmol) Natriumhydriddispersion (60 % in Mineralöl) versetzt. Man läßt den Ansatz 15 Minuten rühren, gibt dann 0,5 g (2,3 mmol) Bromessigsäurebenzylester zu, läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere sechs Stunden. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Toluol aufgenommen und mehrmals gegen wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, die produkthaltigen Fraktionen werden vereint und eingedampft. Ausbeute: 2,0 g (91 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 71,09	H 6,15	N 3,83	O 18,94
gef.	C 71,01	H 6,28	N 3,67	

b) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

[0034] Eine Lösung von 1,9 g (1,7 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(benzyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-benzyloxycarbonylmethoxy)-phenyl]-alaninbenzylester (Beispiel 1a) in 15 ml Methanol wird mit 0,2 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht kräftig gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 0,9 g (95 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 49,55	H 5,60	N 7,54	O 37,31
gef.	C 49,37	H 5,72	N 7,40	

c) Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

[0035] 0,8 g (1,4 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin (Beispiel 1b) werden zusammen mit 0,7 g (1,4 mmol) Terbiumcarbonat in 10 ml Wasser vier Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird filtriert, eingedampft und an Kieselgel RP-18 chromatographisch (Wasser/Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 1,0 g (94 % der Theorie) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 36,48	H 3,46	N 5,55	Na 6,07	Tb 20,98	O 27,46
gef.	C 36,24	H 3,55	N 5,39	Na 5,93	Tb 20,84	

d) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

[0036] 0,3 g (0,4 mmol) Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin (Beispiel 1c) werden in 2 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 60°C mit 50 mg (0,45 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 93 mg (0,45 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Nach einer Stunde kühlt man auf Raumtemperatur ab und setzt mit 35 mg (0,03 mmol) dPhe-cyclo-[Cys-Phe-dTrp-Z-Lys-Thr-Cys]-Thr-OH um. Nach 4 Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Terbiumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.

Ausbeute: 36 mg (68 % der Theorie).

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 48,79	H 5,00	N 10,27	Na 2,59	Tb 8,97	S 3,62	O 20,76
gef.	C 48,62	H 4,88	N 9,98	Na 2,31	Tb 8,82	S 3,50	

Beispiel 2

[0037] Europiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-tert.-butoxycarbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester

[0038] 1,56 g (2 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-tyrosin-tert.-butylester (DOS 3710730) werden in 8 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0°C unter Argon mit 53 mg (2,2 mmol) Natriumhydrid dispersion (60 % in Mineralöl) versetzt. Man läßt den Ansatz 20 Minuten rühren, gibt dann 0,45 g (2,3 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu, läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere fünf Stunden. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Toluol aufgenommen und mehrmals gegen wässrige Natri-

EP 1 170 021 A2

umhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, die produkthaltigen Fraktionen werden vereint und eingedampft.

Ausbeute: 1,6 g (89 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 63,13	H 8,91	N 4,70	O 23,26
gef.	C 62,94	H 9,03	N 4,58	

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure

[0039] 1,5 g (1,7 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-tert.-butoxycarbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester (Beispiel 2a) werden in 0,8 ml (11 mmol) Trifluoressigsäure gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und dampft zur Trockne ein. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Produktes über eine Anionenaustauschersäule gereinigt und die produkthaltigen Fraktionen eingedampft.

Ausbeute: 0,8 g (83 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 49,55	H 5,60	N 7,54	O 37,31
gef.	C 49,39	H 5,72	N 7,63	

c) Europiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure

[0040] 0,7 g (1,2 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure (Beispiel 2b) werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 290 mg (0,6 mmol) Europiumcarbonat versetzt. Man addiert 0,5 ml Essigsäure und refluxiert über Nacht. Nach beendeter Komplexierung reinigt man das Rohprodukt über eine Ionenaustauschersäule und lyophilisiert die produkthaltigen Fraktionen.

Ausbeute: 0,8 g (94 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 39,10	H 4,00	N 5,95	Eu 21,51	O 29,44
gef.	C 38,98	H 4,13	N 5,76	Eu 21,43	

[0041] Die Umsetzung von Beispiel 2c zum Europiumkomplex-Peptid-Konjugat erfolgt analog zu Beispiel 1d.

Beispiel 3

[0042] Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin

a) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester

[0043] 1,2 g (3,3 mmol) H-Lys(Z)-OtBu*HCl (Bachem) und 2,6 g (7,3 mmol) N,N-Bis-[(tert.-butoxycarbonyl)-methyl]-2-bromethylamin (M. Williams und H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) werden in 15 ml Acetonitril vorgelegt und mit 3 ml 2 n Phosphatpufferlösung (pH 8,0) versetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur 20 Stunden kräftig gerührt, wobei die wäßrige Phosphatpufferphase nach 2 und 8 Stunden gegen frische Pufferlösung ausgetauscht wird. Dann wird die organische Phase im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureethyl-ester/Triethylamin chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 2,5 g (86 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 62,85	H 8,94	N 6,37	O 21,84
------	---------	--------	--------	---------

EP 1 170 021 A2

(fortgesetzt)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

gef.	C 62,69	H 9,02	N 6,44
------	---------	--------	--------

b) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-lysin-tert.-butylester

[0044] 2,3 g (2,6 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester (Beispiel 3a) werden in 20 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0,1 g Palladium auf Aktivkohle (10% Palladium) bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat vollständig eingedampft.

Ausbeute: 1,9 g (98 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 61,26	H 9,74	N 7,52	O 21,48
gef.	C 61,12	H 9,65	N 7,39	

c) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester

[0045] 1,52 g (2 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-lysin-tert.-butylester (Beispiel 3b) werden in 15 ml Dioxan gelöst, mit 0,56 ml (4 mmol) Triethylamin und 420 mg (2 mmol) Naphthalsäureanhydrid versetzt. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, dampft zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand mehrmals mit tert.-Butylmethylether. Der Extrakt wird eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 1,4 g (74 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 63,67	H 8,34	N 5,94	O 22,05
gef.	C 63,49	H 8,26	N 6,08	

d) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin

[0046] 1,3 g (1,4 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester (Beispiel 3c) werden in 0,7 ml (9 mmol) Trifluoressigsäure gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und dampft zur Trockne ein. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Produktes über eine Anionenaustauschersäule gereinigt und die produkthaltigen Fraktionen eingedampft.

Ausbeute: 0,75 g (81 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 54,38	H 5,78	N 8,45	O 31,39
gef.	C 54,21	H 5,86	N 8,61	

e) Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin

[0047] 0,6 g (0,9 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin (Beispiel 3d) werden zusammen mit 225 mg (0,45 mmol) Terbiumcarbonat in 5 ml Wasser fünf Stunden bei 45°C gerührt. Anschließend wird filtriert, eingedampft und an Kieselgel RP-18 chromatographisch (Wasser/Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 690 mg (89 % der Theorie) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 41,78	H 3,86	N 6,50	Na 5,33	Tb 18,43	O 24,11
------	---------	--------	--------	---------	----------	---------

EP 1 170 021 A2

(fortgesetzt)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):						
gef.	C 41,59	H 3,97	N 6,34	Na 5,50	Tb 18,26	

[0048] Die Verknüpfung mit einem erfindungsgemäßen Peptid erfolgt analog zu Beispiel 1d.

Beispiel 4

[0049] N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-thiocarbonylamino)-phenyl]-alanin

a) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin

[0050] 155 mg (0,31 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-3-(4-aminophenyl)-alanin (JOC 58, 1151, 1993) werden in 5 ml Methanol gelöst und mit einer 0,2 normalen Lösung von Thiophosgen in Chloroform (1,7 ml, 0,34 mmol) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft, in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Der Feststoff wird mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,16 g (95 % d. Th.) schwachgelber Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):						
ber.	C 48,88	H 5,22	N 10,36	S 5,93	O 31,39	
gef.	C 48,65	H 5,34	N 10,23	S 5,76		

b) Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin

[0051] 100 mg (0,18 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin (Beispiel 4a) werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 66 mg (0,18 mmol) Gadoliniumchlorid in 3 ml Methanol versetzt. Nach 30 Minuten neutralisiert man mit 0,1 normaler NaOH in Methanol, rührt weitere 30 Minuten und dampft anschließend zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Die Fällung wird mit Aceton gewaschen, in Wasser aufgenommen, filtriert und lyophilisiert.

Ausbeute: 0,12 g (90 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):							
ber.	C 35,77	H 3,14	N 7,58	S 4,34	Gd 21,29	Na 6,22	O 21,66
gef.	C 35,59	H 2,96	N 7,45	S 4,19	Gd 21,11	Na 5,96	

c) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-thiocarbonylamino)-phenyl]-alanin

[0052] 74 mg (0,1 mmol) Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin (Beispiel 4b) werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 50°C mit 12 mg (0,01 mmol) dPhe-cyclo-[Cys-Phe-dTrp-Z-Lys-Thr-Cys]-Thr-OH umgesetzt. Nach drei Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Gadoliniumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.

Ausbeute: 15 mg (85 % der Theorie).

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):							
ber.	C 48,13	H 4,95	N 11,07	Na 2,59	Gd 8,87	S 5,43	O 18,96
gef.:	C 48,01	H 4,79	N 10,86	Na 2,43	Gd 8,74	S 5,30	

Beispiel 5

[0053] N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(thiocarbonylamino)-benzylamid

a) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-nitrobenzylamid

[0054] 0,98 g (1,6 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin (US 5514810) werden in 3 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und 200mg (1,74 mmol) N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und addiert 360 mg (1,74 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid. Es wird eine Stunde bei 0°C und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 300 mg (1,74 mmol) 4-Nitrobenzylamin in 2 ml N,N-Dimethylformamid zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 20 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und wäscht das Filtrat mit 20 ml 5-proz. wäßriger Sodalösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert.
Ausbeute: 0,95 g (79 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 59,10	H 8,18	N 9,31	O 23,41
gef.	C 58,96	H 8,27	N 9,19	

b) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid

[0055] 0,8 g (1,1 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-nitrobenzylamid (Beispiel 5a) werden in 5 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0,08 g Palladium auf Aktivkohle (10% Palladium) bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat vollständig eingedampft. Ausbeute: 0,75 g (95 % d. Th.) gelbliches Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 61,56	H 8,80	N 9,70	O 19,95
gef.	C 61,39	H 8,91	N 9,54	

c) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid

[0056] 0,7 g (0,97 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid (Beispiel 5b) werden in 0,35 ml (5 mmol) Trifluoressigsäure gelöst und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und dampft zur Trockne ein. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Produktes über eine Anionenaustauschersäule gereinigt und die produkt-haltigen Fraktionen eingedampft.
Ausbeute: 0,4 g (83 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 50,70	H 6,28	N 14,08	O 28,94
gef.	C 50,58	H 6,34	N 13,89	

d) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid

[0057] 310 mg (0,61 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid (Beispiel 5c) werden in 10 ml Methanol gelöst und mit einer 0,2 normalen Lösung von Thiophosgen in Chloroform (3,4 ml, 0,68 mmol) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft, in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Der Feststoff wird mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 0,28 g (85 % d. Th.) schwachgelber Feststoff.

EP 1 170 021 A2

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):					
ber.	C 48,97	H 5,42	N 12,98	S 5,94	O 26,69
gef.	C 48,76	H 5,55	N 13,06	S 5,81	

e) Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid

[0058] 200 mg (0,37 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid (Beispiel 5d) werden in 8 ml Methanol gelöst und mit 117 mg (0,37 mmol) Bismuthchlorid in 8 ml Methanol versetzt. Nach 45 Minuten neutralisiert man mit 0,1 normaler NaOH in Methanol, rührt 20 Minuten und dampft anschließend zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Die Fällung wird mit Aceton gewaschen, in Wasser aufgenommen, filtriert und lyophilisiert.

Ausbeute: 0,26 g (91,5 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):							
ber.	C 34,43	H 3,28	N 9,12	S 4,18	Bi 27,23	Na 3,00	O 18,76
gef.	C 34,31	H 3,19	N 8,98	S 4,10	Bi 27,07	Na 2,76	

f) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(thiocarbonylamino)-benzylamid

[0059] 77 mg (0,1 mmol) Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid (Beispiel 5e) werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 45°C mit 12 mg (0,01 mmol) dPhe-cyclo-[Cys-Phe-dTrp-Z-Lys-Thr-Cys]-Thr-OH umgesetzt. Nach vier Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach fünf Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Gadoliniumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.

Ausbeute: 14 mg (78 % der Theorie).

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):							
ber.	C 47,36	H 4,98	N 11,67	Na 1,28	Bi 11,61	S 5,34	O 17,77
gef.	C 47,22	H 5,07	N 11,73	Na 0,99	Bi 11,40	S 5,22	

Beispiel 6

[0060] N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

a) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenylessigsäuremethylester

[0061] Zu 22,2 g (133 mmol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester in 150 ml Aceton addiert man 23,5 g (170 mmol) Kaliumcarbonat und versetzt unter Rückfluß mit 26,8 g (160 mmol) Bromessigsäureethylester. Nach einer Stunde gibt man 5,9 g (42,5 mmol) Kaliumcarbonat und 5,5 g (33 mmol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester zu und rührt anschließend weitere zwei Stunden am Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab, dampft das Lösemittel ab und destilliert den Rückstand im Vakuum.

Ausbeute: 29,5 g (88 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):			
ber.	C 61,90	H 6,39	O 31,71
gef.	C 61,73	H 6,47	

EP 1 170 021 A2

b) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenyl-2-brom-essigsäuremethylester

[0062] 14,0 g (55 mmol) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenylessigsäuremethylester (Beispiel 6a) werden in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt, mit 9,9 g (55 mmol) N-Bromsuccinimid und 100 mg (0,2 mmol) Benzoylperoxid versetzt. Nach fünfstündigem Kochen unter Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen erhält man das Produkt als schwachgelbes Öl.
Ausbeute: 18,1 g (99 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 47,15	H 4,57	Br 24,13	O 24,16
gef.	C 47,03	H 4,68	Br 23,96	

c) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester

[0063] 17,6 g (53 mmol) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenyl-2-bromessigsäuremethylester (Beispiel 6b) werden in 120 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit 27,4 g (159 mmol) Cyclen versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, wäscht viermal mit Wasser, trocknet die organische Phase, filtriert und dampft zur Trockne ein.
Ausbeute: 21,6 g (96 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 59,70	H 8,11	N 13,26	O 18,93
gef.	C 59,58	H 8,05	N 13,39	

d) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure-tert.-butylester

[0064] 21,0 g (50 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester (Beispiel 6c) werden in 160 ml Acetonitril gelöst. Man gibt 18,2 g (170 mmol) Natriumcarbonat hinzu und addiert tropfenweise 33,5 g (170 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester. Nach drei Stunden Rühren bei 60°C saugt man ab, engt die Lösung ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel.
Ausbeute: 23,9 g (62 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 61,24	H 8,43	N 7,32	O 23,01
gef.	C 61,14	H 8,50	N 7,18	

e) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure

[0065] 13,8 g (18 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure-tert.-butylester (Beispiel 6d) werden in 80 ml Anisol mit 200 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und zwei Stunden bei 60°C. Anschließend engt man ein und destilliert mehrmals mit Wasser nach.
Ausbeute: 9,8 g (92 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 54,72	H 6,12	N 9,45	O 29,70
gef.	C 54,83	H 6,07	N 9,36	

f) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure, Pentakaliumsalz

[0066] 9,5 g (16 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure (Beispiel 6e) werden in 30 ml Methanol gelöst, mit 4,5 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser

EP 1 170 021 A2

gelöst versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend kocht man drei Stunden am Rückfluß. Man zieht das Methanol ab und setzt das Rohprodukt in die nächste Stufe ohne weiteren Reinigungsschritt ein. Rohausbeute: 11,8 g (99 % d. Th.)

- 5 g) Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

10 **[0067]** 10,4 g (14 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure, Pentakaliumsalz (Beispiel 6f) werden in 40 ml Wasser gelöst und mit 3,4 g (7 mmol) Europiumcarbonat versetzt. Man addiert 5,7 ml Essigsäure und refluxiert über Nacht. Nach beendeter Komplexierung neutralisiert man mit zwei-normaler Natronlauge, reinigt das Rohprodukt über eine Ionenaustauschersäule und lyophilisiert die produkthaltigen Fraktionen. Ausbeute: 9,8 g (94 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

15

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):							
ber.	C 38,57	H 3,91	N 7,50	Na 6,15	Eu 20,33	O 23,55	
gef.	C 38,43	H 4,02	N 7,28	Na 5,97	Eu 20,21		

- 20 h) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

25 **[0068]** 0,1 g (0,13 mmol) Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure (Beispiel 6g) werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 50°C mit 48 mg (0,15 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) umgesetzt. Nach einer Stunde kühlt man auf Raumtemperatur ab und setzt mit 9,5 mg (5 µmol) Ala-Gly-cyclo-[Cys-Z-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Z-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]-OH um. Nach 3 Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Europiumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden. Ausbeute: 10,6 mg (90 % der Theorie)

35

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):							
ber.	C 48,79	H 5,00	N 10,27	Na 2,59	Eu 8,97	S 3,62	O 20,76
gef.	C 48,62	H 4,88	N 9,98	Na 2,31	Eu 8,82	S 3,50	

Beispiel 7

- 40 **[0069]** Cystein-verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-thio-5-oxo-hexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

a) [3-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amino]propyl]-N'-(bromacetyl)-amid

45 **[0070]** 2,5 g (14,4 mmol) [3-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amino]propyl]amin werden in 15 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 4,4 ml Triethylamin bei 0°C mit 3,2 g (16 mmol) Bromacetyl bromid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und addiert anschließend weitere 320 mg Bromacetyl bromid. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, die Lösung eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Man wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Ausbeute: 3,2 g (75 % d. Th.)

55

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):					
ber.	C 40,69	H 6,49	Br 27,07	N 9,49	O 16,26
gef.	C 40,50	H 6,37	Br 26,89	N 9,58	

b) [3-[N-(Bromacetyl)amino]propyl]amin, Hydrochlorid

[0071] 3,1 g (10,5 mmol) [3-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amino]propyl]-N'-(bromacetyl)-amid (Beispiel 7a) werden mit 50 mmol 1M Salzsäure in Essigsäureethylester für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt das Produkt ab und wäscht den Feststoff mit Essigsäureethylester nach.

Ausbeute: 2,3 g (95 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):						
ber.	C 25,94	H 5,22	Cl 15,31	Br 34,51	N 12,10	O 6,91
gef.	C 25,76	H 5,41	Cl 15,55	Br 34,34	N 11,97	

c) Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-brom-5-oxohexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

[0072] 1,5 g (1,95 mmol) Terbiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure (hergestellt in Analogie zu Beispiel 6g) werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 60°C mit 720 mg (2,25 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) umgesetzt. Nach einer Stunde kühlt man auf Raumtemperatur ab und versetzt mit 522 mg (2,25 mmol) [3-[N-(Bromacetyl)amino]propyl]amin, Hydrochlorid (Beispiel 7b) und 0,63 ml (4,5 mmol) Triethylamin. Nach sechs Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether.

Ausbeute: 1,3 g (75 % der Theorie)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):						
ber.	C 39,25	H 4,54	Br 9,00	N 9,47	Tb 17,91	O 19,83
gef.	C 39,09	H 4,66	Br 8,83	N 9,54	Tb 17,68	

d) Cystein-verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-thio-5-oxo-hexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

[0073] 0,33 mg (0,1 µmol) H-His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Tyr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Glu-Cys-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-OH werden in 0,1 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 0,244 mg (0,75 µmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Nach zehn Minuten gibt man 0,887 mg (1 µmol) Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-brom-5-oxohexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure (Beispiel 7c) hinzu und läßt eine Stunde bei 40°C rühren. Das Terbiumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.

Ausbeute: 0,29 mg (71 % der Theorie)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):						
ber.	C 50,92	H 6,70	N 17,06	Tb 3,87	S 0,78	O 20,66
gef.	C 50,86	H 6,81	N 16,92	Tb 3,59	S 0,64	

Example 8

Synthesis of ligands

General Material and methods

[0074] All reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. NMR spectra were recorder on Bruker Ac-200 MHz or 500 MHz spectrometer equipped with a multi-nuclear quad probe (¹H, ¹³C, ³¹P and ¹⁹F) at 297° K. ¹H spectra in D₂O were recorded by employing solvent suppression pulse sequence. Melting points were determined by capillary melt methods and were uncorrected.

Synthetic procedures

[0075] 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (1) and 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-

1,4,7,10-tetraazacyclododecane-bis(methanephosphonic acid diethyl ester) (2) were prepared according to the literature.¹

a) Synthesis of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,7-bis-(methanephosphonic acid diethyl ester)

[0076] A solution of 5g (6.75 mmol) of 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane bis(methanephosphonic acid diethyl ester) in absolute ethanol was mixed with 6.84 ml (67.50 mmol) cyclohexene and 1g of 5% Pd/C catalyst was added. The mixture was stirred under reflux 2h, filtered from catalyst washed with ethanol, and the combined filtrates were evaporated under vacuum. The residue is a pale yellow oil; 3.18g, 100%.

¹H NMR and ¹³C NMR conformable to literature.¹

b) Synthesis of 1-(6-Fluoro-2-quinolinemethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid diethyl ester)

[0077] 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,7-bis(methanephosphonic acid diethyl ester) (10mmole) was dissolved in 150 ml of dry acetonitrile and solution of 2-Chloromethylene-6-fluoro-quinoline (10 mmole) in acetonitrile was added dropwise. The mixture was stirred at 40 °C for two days. Solvent was removed under vacuum. The residue was purified on silica gel column using solvent system (10:2:1) dioxane: methanol: ammonium hydroxide. Yield 25% of monoalkylated.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (t, J= 7.00 Hz, 3H, CH₃), 2.74 (br d, J=8.41 Hz, 12H, NCH₂CH₂N), 2.89 (br, 8H, NCH₂CH₂N and PCH₂N), 3.86 (d, J=2.41 Hz, 4H, CH₂Ar), 3.93 (q, J=7.03 Hz, 8H, OCH₂), 7.24-7.42 (m, 4H, Ar), 7.84 (d, J=8.62 Hz, 2H, Ar), 8.05-8.09 (m, 4H, Ar); ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 162.04 (Ar), 158.76 (Ar), 144.72 (Ar), 135.58 (d, J=20.04 Hz, Ar), 131.52 (d, J=35.70 Hz, Ar), 128.05 (d, J= 39.28 Hz, Ar), 122.51 (Ar), 119.13 (d, J=102.30 Hz, Ar), 110.54 (d, J= 86.1 Hz, Ar), 61.63 (POCH₂), 60.10 (CH₂Ar), 53.63 (d, J=23.39 Hz, PCH₂N), 52.02 (NCH₂CH₂N), 49.98 (NCH₂CH₂N), 16.46 (CH₃); ³¹P NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 26.26.

c) 1-(6-Fluoro-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid diethyl ester)

[0078] 1-(6-Fluoro-2-quinolinemethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid diethyl ester) (10 mmol) was dissolved in dry acetonitrile and ethyl bromoacetate (10% excess) and anhydrous K₂CO₃ (11 mmole) were added. The solution was stirred at 40 °C a few hours. Subsequently the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and purified on silica gel column eluting with dioxane: methanol: ammonium hydroxide (10:2:1). After concentration of eluent, the product was isolated as a thick pale yellow liquid. Yield 78%.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.19 (m, 15H, CH₃), 2.71-2.88 (br 20H, NCH₂CH₂N, PCH₂N), 3.42 (s, 2H, NCH₂CO), 3.76 9s, 2H, CH₂Ar), 3.98 (m, 10H, OCH₂), 7.32-7.45 (m, 2H, Ar), 7.78 (d, J=8.02 Hz, 1H, Ar), 7.96-8.08 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 171.57 (COOEt), 162.03 (Ar), 158.75 (Ar), 144.71 (Ar), 135.58 (d, J=20.04 Hz, Ar), 131.52 (d, J=60.01 Hz, Ar), 128.05 (d, J= 39.60 Hz, Ar), 122.84 (Ar), 119.36 (d, J=102.30 Hz, Ar), 110.53 (d, J= 86.41 Hz, Ar), 62.48 (CH₂Ar), 61.62 (d, J=30.01 Hz, OCH₂), 60.10 (OCH₂), 55.63 (d, J=23.39 Hz, PCH₂N), 52.71 (NCH₂CH₂N), 52.02 (NCH₂CH₂N), 49.97 (NCH₂CH₂N), 16.46 (d, J=22.08 Hz, CH₃); ³¹P NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 26.26.

d) Synthesis of 1-(6-Fluor-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid)

[0079] 1-(6-Fluor-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-4,10-bis(methylenephosphonic acid diethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (5 mmol) was dissolved in 6M hydrochloric acid. The solution was refluxed for two days. Hydrochloric acid was removed under vacuum by azeotropic distillation. The residue was purified on anion-exchange column Q-Sepharosc,™ eluting first with deionized water, then with 1M hydrochloric acid. Follow freeze-drying of the eluent, the product was isolated as white solid and further characterized by:

¹H NMR
¹³C NMR
³¹P NMR
 Yield 96%

¹ Z. Kovacs, A.D. Sherry, *Synthesis*, 759, (1996) Z. Kovacs and A.D. Sherry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 185, (1995)

e) Synthesis of 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-4,10-bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane

[0080] 1,7-Bis-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (10mmole) was dissolved in 150 ml of dry acetonitrile and solution of 6-Chloro-2-chloromethylene-quinoline (2-Chloromethylene-6-fluoro-quinoline) (10 mmole) in acetonitrile was added dropwise. The mixture was stirred at 40 C for three days. Solvent was removed under vacuum. The residue was purified on silica gel column using solvent system 10:4:1 (ethyl acetate : Methanol : ammonium hydroxide). Yield 75%.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 3.07-3.47 (br 8H, NCH₂CH₂N), 3.58-3.74 (br, 4H, NCH₂CH₂N), 3.98-4.06 (br, 4H, NCH₂CH₂N), 4.13 (s, 2H, CH₂Ar), 4.27-4.49 (br, 4H, OCH₂Ar), 6.95-7.23 (m, 7H, Ar), 7.27-7.38 (m, 4H, Ar), 7.52-7.57 (m, 1H, Ar), 7.64-7.75 (m, 2H, Ar), 7.90-7.96 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 167.63 (Ar), 159.59 (Ar), 156.10 (m, NCOO), 145.96 (d, J=30.15 Hz, Ar), 135.75-135.29 (m, Ar), 130.47 (d J=16.49 Hz, Ar), 128.48 (d, J= 29.49 Hz, Ar), 128.30 (Ar), 128.12 (d, J=51.49 Hz, Ar), 127.83 (d, J=115.47 Hz, Ar), 127.49 (d, J= 33.02 Hz Ar), 126.30 (Ar), 121.68 (Ar), 67.25 (d, J=66.06 Hz, OCH₂Ar), 66.13 (CH₂Ar), 52.86 (NCH₂CH₂N), 48.15 (NCH₂CH₂N), 45.06 (HNCH₂CH₂N).

f) 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-4,10-bis(benzyloxycarbonyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane

[0081] 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloro-2-quinolinemethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in dry acetonitrile and ethyl bromoacetate and di-isopropyle-ethylamine was added. The solution was stirred at 40 C a few hours. The mixture was evaporated to dryness. The residue was dissolved in ethyl acetate. After a few minutes di-isopropyle-ethylamine hydrochloride was filtered off, washed with ethyl acetate. After evaporation of the solvent under vacuum, the residue was purified on silica gel column eluting with ethyl acetate. Yield 78%.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.19 (m, 15H, CH₃), 2.71-2.88 (br, 20H, NCH₂CH₂N, PCH₂N), 3.42 (s, 2H, NCH₂CO), 3.7 (br, 4H, NCH₂CH₂N), 3.98-4.06 (br, 4H, NCH₂CH₂N), 4.13 (s, 2H, CH₂Ar), 4.27-4.49 (br, 4H, OCH₂Ar), 6.95-7.23 (m, 7H, Ar), 7.27-7.38 (m, 4H, Ar), 7.52-7.57 (m, 1H, Ar), 7.64-7.75 (m, 2H, Ar), 7.90-7.96 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 167.63 (Ar), 159.59 (Ar), 156.10 (m, NCOO), 145.96 (d, J=30.15 Hz, Ar), 135.75-135.29 (m, Ar), 130.47 (d J=16.49 Hz, Ar), 128.48 (d, J= 29.49 Hz, Ar), 128.30 (Ar), 128.12 (d, J=51.49 Hz, Ar), 127.83 (d, J=115.47 Hz, Ar), 127.49 (d, J= 33.02 Hz Ar), 126.30 (Ar), 121.68 (Ar), 67.25 (d, J=66.06 Hz, OCH₂Ar), 66.13 (CH₂Ar), 52.86 (NCH₂CH₂N), 48.15 (NCH₂CH₂N), 45.06 (HNCH₂CH₂N).

g) 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane

[0082] 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloro-2-quinolinemethyl)-10-(ethyl methanecarboxylic acid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in ethanol, and 5% Pd/C and cyclohexene were added. Mixture was stirred under reflux for one hour. The catalyst was filtered off and washed with ethanol. The solvent was removed under vacuum. Yield 80%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (t, J=7.20 Hz, 3H, CH₃), 2.64 (br, 9H, HNCH₂CH₂NH), 2.82 (br, 9H, NCH₂CH₂N), 3.46 (s, 2H, NCH₂CO), 3.98 (s, 2H, CH₂Ar), 4.06 (q, J=7.22 Hz, 2H, OCH₂), 7.40 (t, J=8.02 Hz, 1H, Ar), 7.54-7.62 (m, 1H, Ar), 7.69 (d, J=7.20 Hz, 1H, Ar), 7.91 (d J=8.20 Hz, 1H, Ar), 8.02 (d, J= 8.46 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 171.48 (COOEt), 159.87, 147.21, 136.29, 129.29, 128.74, 127.41, 127.14, 126.10, 121.35 (quinoline carbones), 63.47 (OCH₂), 60.35 (CH₂Ar), 56.14 (NCH₂CO), 52.37 (NCH₂CH₂N), 51.42 (NCH₂CH₂N), 46.79 (d, J=69.5 Hz, HNCH₂CH₂N)

[0083] Alkylation: 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-7-(ethyl methanecarboxylic acid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in triethyl phosphite and paraformaldehyde was added. The mixture was stirred for three days. The volatile impurities were removed under vacuum. The residue was purified on silica gel column. Yield 64%.

[0084] Hydrolysis: 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-7-(ethyl methanecarboxylic acid)-4,10-bis(methylenephosphonic acid diethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in 6M hydrochloric acid. The solution was refluxed for two days.

[0085] Hydrochloric acid was removed under vacuum by azeotropic distillation. The residue was purified on ion-exchange column. Yield 96%.

EP 1 170 021 A2

Annex to the application documents-subsequently filed sequences listing

[0086]

5

SEQUENCE LISTING

10

<110> BAUER, MICHAEL
BECKER, ANDREAS
LICHA, KAI
BORNHOP, DARRYL
PLATZEK, JOHANNES

15

<120> NEW COMPOUNDS FOR FLUORESCENCE DIAGNOSIS

<130> SCH-1755

<140> 09/571,407

<141> 2000-05-15

<160> 241

20

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

25

<213> Unknown Organism

<220>

<223> Description of Unknown Organism: Naturally
occurring VIP

30

<400> 1

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

35

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown Organism

40

<220>

<223> Description of Unknown Organism: Naturally
occurring somatostatin

<400> 2

45

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 3

<211> 12

50

<212> PRT

<213> Unknown Organism

<220>

<223> Description of Unknown Organism: Naturally
occurring neurotensin

55

<400> 3

Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu

EP 1 170 021 A2

	1	5	10
5	<210> 4 <211> 17 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
10	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
15	<400> 4 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu 1 5 10 15 Asn		
20	<210> 5 <211> 16 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
30	<400> 5 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn 1 5 10 15		
35	<210> 6 <211> 15 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
40	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
45	<400> 6 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn 1 5 10 15		
50	<210> 7 <211> 14 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
55	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
	<400> 7 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn 1 5 10		

EP 1 170 021 A2

5 <210> 8
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 10 <400> 8
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

 15 <210> 9
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 25 <400> 9
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

 30 <210> 10
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 35 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 40 <400> 10
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

 45 <210> 11
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 50 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 11
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10 15

 55 <210> 12
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 12
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10 15

10
 <210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

20
 <400> 13
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10

25
 <210> 14
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 14
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10

35
 <210> 15
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

45
 <400> 15
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10

50
 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

EP 1 170 021 A2

5
 <400> 16
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10
 .
 <210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 10
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 15
 <400> 17
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10
 20
 <210> 18
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 30
 <400> 18
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10 15
 35
 <210> 19
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 40
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 45
 <400> 19
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10
 50
 <210> 20
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 55
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 20
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

EP 1 170 021 A2

5
 <210> 21
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

15
 <400> 21
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

20
 <210> 22
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

30
 <400> 22
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

35
 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45
 <400> 23
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

50
 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

60
 <400> 24
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5

65
 <210> 25
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

EP 1 170 021 A2

5 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 25
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
 1 5 10

10 <210> 26
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 26
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
 20 1 5 10

25 <210> 27
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 27
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
 1 5 10

35 <210> 28
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 28
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
 45 1 5 10

50 <210> 29
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 29

EP 1 170 021 A2

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5 10

5
<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 30
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
15 1 5

20
<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

25
<400> 31
Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5

30
<210> 32
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

35
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 32
Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn
40 1 5 10

45
<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

50
<400> 33
Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn
1 5 10

55
<210> 34

EP 1 170 021 A2

5 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 10 <400> 34
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn
 1 5 10

 15 <210> 35
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 25 <400> 35
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn
 1 5 10

 30 <210> 36
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 35 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 40 <400> 36
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn
 1 5

 45 <210> 37
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 50 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 55 <400> 37
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn
 1 5

 <210> 38
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>

EP 1 170 021 A2

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 5 <400> 38
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn
 1 5
 10 <210> 39
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 39
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5 10
 20 <210> 40
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 25 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 30 <400> 40
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5 10
 35 <210> 41
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 40 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 41
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5 10
 45 <210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 50 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 55 <400> 42
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu

EP 1 170 021 A2

	1	5
5	<210> 43 <211> 8 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
10	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
15	<400> 43 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu 1 5	
20	<210> 44 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
30	<400> 44 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu 1 5	
35	<210> 45 <211> 6 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
40	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
45	<400> 45 Ala Val Lys Lys Tyr Leu 1 5	
50	<210> 46 <211> 17 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
55	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
	<400> 46 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu 1 5 10 15	
	Asn	

EP 1 170 021 A2

5
 <210> 47
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

15
 <400> 47
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10 15

20
 <210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

30
 <400> 48
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10 15

35
 <210> 49
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45
 <400> 49
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

50
 <210> 50
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

50
 <400> 50
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

55
 <210> 51
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

EP 1 170 021 A2

5
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 51
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

10
 <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

20
 <400> 52
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10 15

25
 <210> 53
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 53
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10 15

35
 <210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45
 <400> 54
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10

50
 <210> 55
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

EP 1 170 021 A2

5 <400> 55
Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5 10

10 <210> 56
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

15 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

20 <400> 56
Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5 10

25 <210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

35 <400> 57
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5 10

40 <210> 58
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

45 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

50 <400> 58
Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5 10 15

55 <210> 59
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 59
Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5 10

5 <210> 60
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 10
 <400> 60
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

 15 <210> 61
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 20 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 61
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 25 1 5 10

 <210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 35
 <400> 62
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

 40 <210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 45 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 63
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 50 1 5 10

 <210> 64
 <211> 11
 <212> PRT
 55 <213> Artificial Sequence

EP 1 170 021 A2

5 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 64
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

10 <210> 65
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 65
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 20 1 5 10

25 <210> 66
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 66
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5

35 <210> 67
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 67
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 45 1 5 10 15

Asn

50 <210> 68
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

EP 1 170 021 A2

peptide

<400> 68

5 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10 15

<210> 69

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

15 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 69

20 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10 15

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

25 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 70

30 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10

<210> 71

35 <211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

40 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 71

45 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10

<210> 72

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

50 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 72

55 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10

EP 1 170 021 A2

5
 <210> 73
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

10
 <400> 73
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10

15
 <210> 74
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

25
 <400> 74
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10 15

30
 <210> 75
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

40
 <400> 75
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10 15

45
 <210> 76
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

50
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

55
 <400> 76
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10

<210> 77
 <211> 13
 <212> PRT

5 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 77
 10 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10
 <210> 78
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 20 <400> 78
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10
 <210> 79
 25 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 30 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 79
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10
 35 <210> 80
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 40 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 80
 45 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5 10
 <210> 81
 50 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 55 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

EP 1 170 021 A2

5 <400> 81
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10 15

10 <210> 82
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

20 <400> 82
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

25 <210> 83
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

35 <400> 83
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

40 <210> 84
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

50 <400> 84
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

55 <210> 85
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 85
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

EP 1 170 021 A2

5 <210> 86
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 10 <400> 86
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10

 15 <210> 87
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 20 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 <400> 87
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5
 25

 <210> 88
 <211> 28
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 35 <400> 88
 Phe Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 40

 <210> 89
 <211> 28
 <212> PRT
 45 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 50 <400> 89
 Ile Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 55

EP 1 170 021 A2

5 <210> 90
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 10 <400> 90
 Leu Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 15 20 25

 <210> 91
 <211> 28
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 25 <400> 91
 His Phe Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 30 20 25

 <210> 92
 <211> 28
 35 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 40 <400> 92
 His His Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 45 20 25

 <210> 93
 <211> 28
 50 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 55 peptide

EP 1 170 021 A2

5 <400> 93
 His Ile Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 10 <210> 94
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 15 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 94
 His Leu Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 20 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 25 <210> 95
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 30 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 95
 His Met Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 35 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 40 <210> 96
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 45 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 96
 His Gln Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 50 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 55 <210> 97

EP 1 170 021 A2

<211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 97
 His Thr Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

10

<210> 98
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 98
 His Val Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

20

<210> 99
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 99
 His Trp Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

30

<210> 100
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 100
 His Tyr Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

40

<210> 100
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 100
 His Tyr Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

50

55

EP 1 170 021 A2

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

5 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

10 <210> 101
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

20 His Ser Ala Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 20 25

25 <210> 102
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

35 His Ser Glu Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 20 25

40 <210> 103
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

50 His Ser Phe Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 20 25

55 <210> 104
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

EP 1 170 021 A2

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 5
 <400> 104
 His Ser His Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 10 20 25
 <210> 105
 <211> 28
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 20
 <400> 105
 His Ser Ile Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 25 20 25
 <210> 106
 <211> 28
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 35
 <400> 106
 His Ser Leu Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 40 20 25
 <210> 107
 <211> 28
 <212> PRT
 45 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 50
 <400> 107
 His Ser Met Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 55

EP 1 170 021 A2

20

25

5

<210> 108
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

15

<400> 108
His Ser Trp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

20

<210> 109
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

25

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

30

<400> 109
His Ser Asp Phe Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

35

<210> 110
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

40

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45

<400> 110
His Ser Asp Gly Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

50

<210> 111
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

55

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

EP 1 170 021 A2

peptide

<400> 111

5 His Ser Asp Met Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

10

<210> 112

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

15

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 112

20 His Ser Asp Gln Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

25

<210> 113

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 113

35 His Ser Asp Ser Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

40

<210> 114

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

45

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 114

50 His Ser Asp Trp Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

55

EP 1 170 021 A2

5 <210> 115
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 10 <400> 115
 His Ser Asp Tyr Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 15

 <210> 116
 <211> 28
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 25 <400> 116
 His Ser Asp Ala Phe Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 30

 <210> 117
 <211> 28
 <212> PRT
 35 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 40 <400> 117
 His Ser Asp Ala Ile Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 45

 <210> 118
 <211> 28
 <212> PRT
 50 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 55 <400> 118

EP 1 170 021 A2

His Ser Asp Ala Leu Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 5 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 <210> 119
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 15 peptide
 <400> 119
 His Ser Asp Ala Met Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 20 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 <210> 120
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 30 peptide
 <400> 120
 His Ser Asp Ala Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 35 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 <210> 121
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 45 peptide
 <400> 121
 His Ser Asp Ala Trp Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 50 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 <210> 122
 <211> 28
 <212> PRT

EP 1 170 021 A2

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 122

His Ser Asp Ala Tyr Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 123

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 123

His Ser Asp Ala Val Lys Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 124

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 124

His Ser Asp Ala Val Phe Val Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 125

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 125

His Ser Asp Ala Val Phe Trp Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

EP 1 170 021 A2

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

5

<210> 126
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

15

<400> 126
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Trp Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

20

<210> 127
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

25

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

30

<400> 127
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Arg Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

35

<210> 128
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

40

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45

<400> 128
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Trp Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

50

<210> 129
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

55

<220>

EP 1 170 021 A2

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

5 <400> 129
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Phe Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

10

<210> 130
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

15

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

20 <400> 130
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Leu Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

25

<210> 131
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

35 <400> 131
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Met Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

40

<210> 132
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

45

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

50 <400> 132
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

55

5 <210> 133
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 10
 <400> 133
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Ala
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 15 20 25

 <210> 134
 <211> 28
 20 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 25
 <400> 134
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Phe
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 30 20 25

 <210> 135
 <211> 28
 35 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 40
 <400> 135
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Ile
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 45 20 25

 <210> 136
 <211> 28
 50 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 55

EP 1 170 021 A2

5 <400> 136
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Lys
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

 10 <210> 137
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 15 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 137
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Leu
 1 5 10 15
 20 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

 <210> 138
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 30 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 138
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Met
 1 5 10 15
 35 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

 <210> 139
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 45 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 139
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Arg
 1 5 10 15
 50 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

 <210> 140
 55 <211> 28

EP 1 170 021 A2

5 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 <400> 140
 10 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Val
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

 15 <210> 141
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 <400> 141
 25 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Trp
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

 30 <210> 142
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 35 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 <400> 142
 40 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Tyr
 1 5 10 15

 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

 45 <210> 143
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 50 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 <400> 143
 55 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

EP 1 170 021 A2

5 Phe Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 144
<211> 28
<212> PRT
10 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

15 <400> 144
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Ile Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 20 25

<210> 145
<211> 28
<212> PRT
25 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

30 <400> 145
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Lys Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
35 20 25

<210> 146
<211> 28
<212> PRT
40 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

45 <400> 146
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Leu Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
50 20 25

<210> 147
<211> 28
<212> PRT
55 <213> Artificial Sequence

EP 1 170 021 A2

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

5 <400> 147
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Gln Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 10 20 25

<210> 148
 <211> 28
 <212> PRT
 15 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

20 <400> 148
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Arg Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 25 20 25

<210> 149
 <211> 28
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

35 <400> 149
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Trp Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 40 20 25

<210> 150
 <211> 28
 <212> PRT
 45 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

50 <400> 150
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Phe Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 55 20 25

5 <210> 151
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

15 <400> 151
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ile Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

20 <210> 152
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

30 <400> 152
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Lys Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

35 <210> 153
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

45 <400> 153
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Leu Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

50 <210> 154
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

EP 1 170 021 A2

5 <400> 154
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Met Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 10
 <210> 155
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 15
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 155
 20 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Gln Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 25
 <210> 156
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 156
 35 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Arg Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 40
 <210> 157
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 45
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 157
 50 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Val Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 55
 <210> 158

EP 1 170 021 A2

5 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 10 <400> 158
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Trp Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 15

 <210> 159
 <211> 28
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 25 <400> 159
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Tyr Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 30

 <210> 160
 <211> 28
 <212> PRT
 35 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 40 <400> 160
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Ala Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 45

 <210> 161
 <211> 28
 <212> PRT
 50 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

 55 <400> 161
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

EP 1 170 021 A2

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

5 Met Ala Ile Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

10 <210> 162
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

15 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

20 <400> 162
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

25 Met Ala Leu Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

30 <210> 163
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

35 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

40 <400> 163
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

45 Met Ala Val Arg Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

50 <210> 164
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

55 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

60 <400> 164
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

65 Met Ala Val Lys Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

70 <210> 165
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

EP 1 170 021 A2

5 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 165
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

10 Met Ala Val Lys Trp Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

15 <210> 166
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 166
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

25 Met Ala Val Lys Lys Phe Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

30 <210> 167
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 167
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

40 Met Ala Val Lys Lys Trp Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

45 <210> 168
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

50 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 168
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

55 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ser Ile Leu Asn

EP 1 170 021 A2

	20	25
5	<210> 169 <211> 28 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
10	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
15	<400> 169 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln 1 5 10 15 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Phe Ser Ile Leu Asn 20 25	
20	<210> 170 <211> 28 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
30	<400> 170 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln 1 5 10 15 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ile Ser Ile Leu Asn 20 25	
35	<210> 171 <211> 28 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
40	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
45	<400> 171 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln 1 5 10 15 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Met Ser Ile Leu Asn 20 25	
50	<210> 172 <211> 28 <212> PRT <213> Artificial Sequence	
55	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

EP 1 170 021 A2

peptide

5 <400> 172
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ser Ser Ile Leu Asn
20 25

10

<210> 173
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

15

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

20 <400> 173
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Val Ser Ile Leu Asn
20 25

25

<210> 174
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

35 <400> 174
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Trp Ser Ile Leu Asn
20 25

40

<210> 175
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

45

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

50 <400> 175
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Asn Ile Leu Asn
20 25

55

EP 1 170 021 A2

5 <210> 176
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 10
 <400> 176
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Arg Ile Leu Asn
 15 20 25

 20 <210> 177
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 25
 <400> 177
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Ile Leu Asn
 30 20 25

 35 <210> 178
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 40
 <400> 178
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Tyr Ile Leu Asn
 45 20 25

 50 <210> 179
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 55
 <400> 179

EP 1 170 021 A2

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 5 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Leu Leu Asn
 20 25
 <210> 180
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 15 peptide
 <400> 180
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 20 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Asn
 20 25
 <210> 181
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 30 peptide
 <400> 181
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 35 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Trp Leu Asn
 20 25
 <210> 182
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 45 peptide
 <400> 182
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 50 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Tyr Leu Asn
 20 25
 <210> 183
 <211> 28
 <212> PRT

EP 1 170 021 A2

<213> Artificial Sequence

5 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 183
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
10 1 5 10 15
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Phe Asn
20 25

15 <210> 184
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 184
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
25 1 5 10 15
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Ile Asn
20 25

30 <210> 185
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

35 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 185
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
40 1 5 10 15
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Trp Asn
20 25

45 <210> 186
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

50 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 186
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
55 1 5 10 15

EP 1 170 021 A2

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Trp
20 25

5

<210> 187
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Formula
sequence

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Any amino acid

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)
<223> Any amino acid

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)
<223> Any amino acid

30

<400> 187
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Xaa Xaa Tyr Xaa Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

35

<210> 188
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

40

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

45

<400> 188
Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

50

<210> 189
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

55

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 189
Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys

EP 1 170 021 A2

	1	5	10
5	<210> 190 <211> 12 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
10	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
15	<400> 190 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys 1 5 10		
20	<210> 191 <211> 8 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
	<400> 191 Phe Phe Tyr Trp Lys Val Phe Thr 1 5		
30	<210> 192 <211> 8 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
35	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
40	<400> 192 Phe Cys Phe Trp Lys Val Cys Thr 1 5		
45	<210> 193 <211> 8 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
50	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
	<400> 193 Phe Cys Tyr Trp Lys Val Cys Thr 1 5		
55	<210> 194 <211> 8		

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 194
 Phe Cys Phe Trp Lys Thr Cys Thr
 1 5

10

<210> 195
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

20

<400> 195
 Phe Cys Tyr Trp Lys Thr Cys Thr
 1 5

25

<210> 196
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 196
 Cys Tyr Trp Lys Val Cys
 1 5

35

<210> 197
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)
 <223> Abu

<400> 197
 Phe Cys Tyr Trp Lys Xaa Cys
 1 5

50

<210> 198
 <211> 14

55

5 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 10 <400> 198
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10

 15 <210> 199
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 199
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10

 25 <210> 200
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 200
 35 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10

 40 <210> 201
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 201
 Phe Cys Phe Trp Lys Val Cys Thr
 1 5

 50 <210> 202
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 55 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

5 <400> 202
Phe Cys Tyr Trp Lys Val Cys Thr
 1 5

10 <210> 203
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

20 <400> 203
Phe Cys Phe Trp Lys Thr Cys Thr
 1 5

25 <210> 204
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

35 <400> 204
Phe Cys Tyr Trp Lys Thr Cys Thr
 1 5

40 <210> 205
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

50 <400> 205
Cys Tyr Trp Lys Val Cys
 1 5

55 <210> 206
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)

EP 1 170 021 A2

<223> Abu
 5 <400> 206
 Phe Cys Tyr Trp Lys Xaa Cys
 1 5

10 <210> 207
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

20 <400> 207
 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5 10

25 <210> 208
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

35 <400> 208
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5 10

40 <210> 209
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

50 <400> 209
 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5 10

55 <210> 210
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

60 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

65 <400> 210
 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5 10

5 <210> 211
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 211
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5 10
 15

 <210> 212
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 212
 25 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5 10

 <210> 213
 30 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 35 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 213
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile
 1 5 10
 40

 <210> 214
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 45

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 214
 50 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5 10

 <210> 215
 55 <211> 13
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

5 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 215
10 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu
1 5 10

<210> 216
<211> 13
<212> PRT
15 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
20

<400> 216
Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu
1 5 10

25 <210> 217
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 217
35 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu
1 5 10

<210> 218
<211> 13
<212> PRT
40 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45 <400> 218
Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu
1 5 10

50 <210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

55 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

EP 1 170 021 A2

5 <400> 219
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr
 1 5 10

10 <210> 220
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

20 <400> 220
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro
 1 5 10

25 <210> 221
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

35 <400> 221
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg
 1 5

40 <210> 222
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

50 <400> 222
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg
 1 5

55 <210> 223
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

55 <400> 223
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro
 1 5

5 <210> 224
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 224
 Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5
 15

 <210> 225
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 225
 25 Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5

 <210> 226
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 35 peptide

 <400> 226
 Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5
 40

 <210> 227
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 45 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 227
 50 Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5

 <210> 228
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 228
 Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5

10

<210> 229
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

20

<400> 229
 Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5

25

<210> 230
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

35

<400> 230
 Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu
 1 5

40

<210> 231
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 231
 Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu
 1 5

50

<210> 232
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

5 <400> 232
 Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5

10 <210> 233
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

20 <400> 233
 Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5

25 <210> 234
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

35 <400> 234
 Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5

40 <210> 235
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

50 <400> 235
 Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5

55 <210> 236
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

55 <400> 236
 Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5

5 <210> 237
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 237
 Arg Arg Pro Phe Ile Leu
 1 5

 15
 <210> 238
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <400> 238
 25 Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu
 1 5

 <210> 239
 <211> 6
 30 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 35
 <400> 239
 Arg Arg Pro Trp Ile Leu
 1 5

 40 <210> 240
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 45 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 cyclo peptide

 <400> 240
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 50 1 5 10

 <210> 241
 <211> 28
 <212> PRT
 55 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:
Cysteine-linked peptide conjugate

<400> 241
His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Glu
1 5 10 15
Cys Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

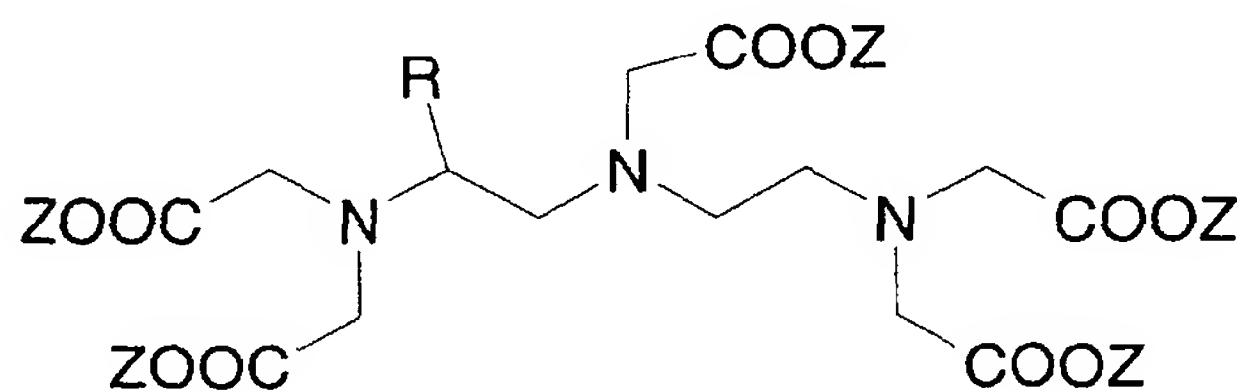
- X für eine α , β oder γ -Aminosäure mit D oder L-Konfiguration und
- m für eine Zahl von 5 bis 30 steht, wobei die resultierende Aminosäuresequenz $(X)_m$ geradkettiger Natur oder über eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinen oder Homocysteinen oder amidisch zwischen N- und C-Terminus cyclisiert sein kann und für die Aminosäuresequenz des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP), des Somatostatins oder des Neurotensins, oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP, des Somatostatins oder des Neurotensins steht,
- A^1 für ein Wasserstoffatom, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,
- L^1 und L^2 unabhängig voneinander einen Acetylrest oder einen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 6 Hydroxygruppen und/oder 1 bis 6 Amidgruppen substituiert sein kann, oder einen Poly(oxyethylen)rest mit 2 bis 30 $-CH_2CH_2O-$ Einheiten darstellen,
- A^2 für eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

unter der Bedingung, daß mindestens einer der Reste A^1 oder A^2 eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellt, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert, wobei für den Fall, daß A^1 und/oder A^2 eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellen, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert, A^1 an die N-terminale Aminogruppe und A^2 an eine Aminogruppe der Aminosäure Lysin oder an eine Hydroxygruppe der Aminosäure Serin oder an die Mercaptogruppe der Aminosäure Cystein oder Homocystein in beliebiger Position innerhalb der Aminosäuresequenz $(X)_m$ geknüpft ist, und deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 kom-

plexiert, ein Derivat der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) ist.

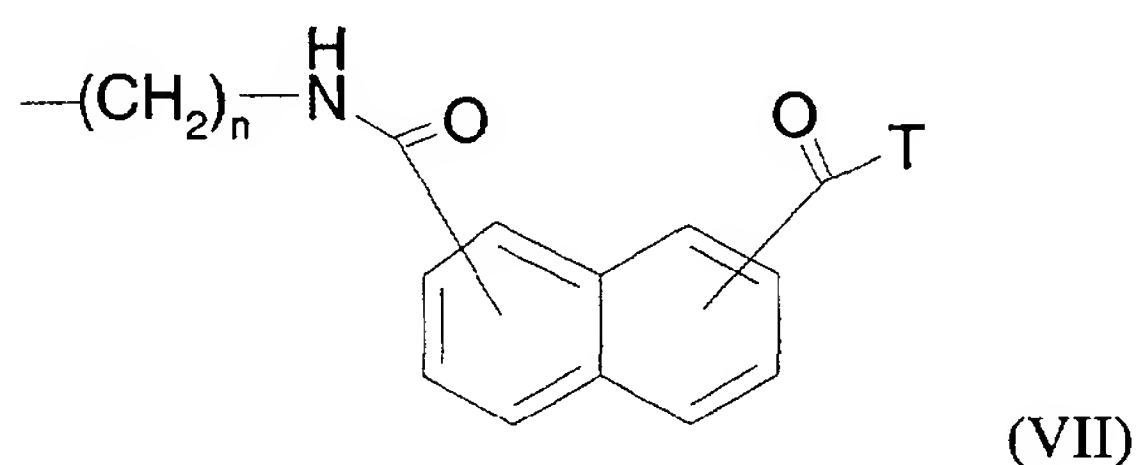
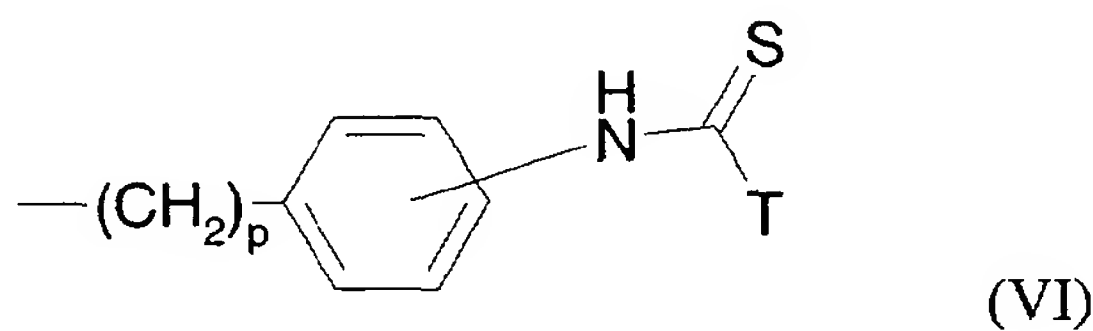
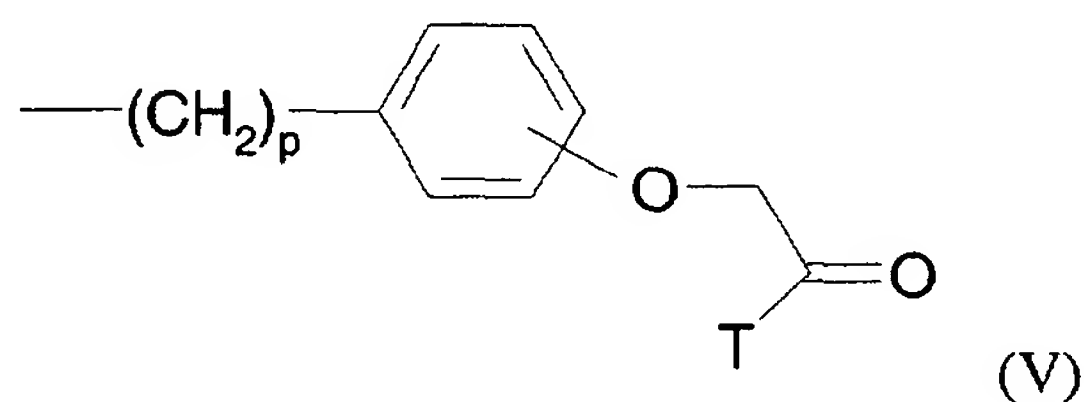
3. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die cyclische Polyaminopolycarbonsäure, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert, ein Derivat von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (DOTA) ist.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure ein Molekül gemäß allgemeiner Formel (II) ist:

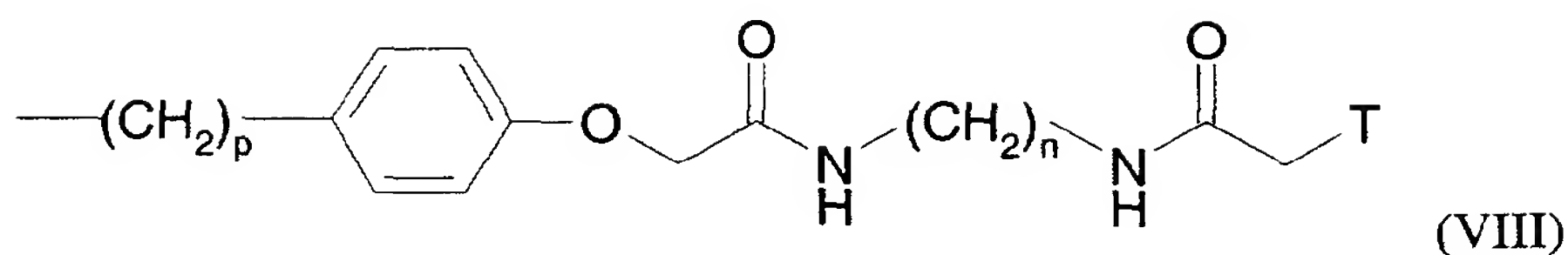


(II)

worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 und R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_{10} -Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält.

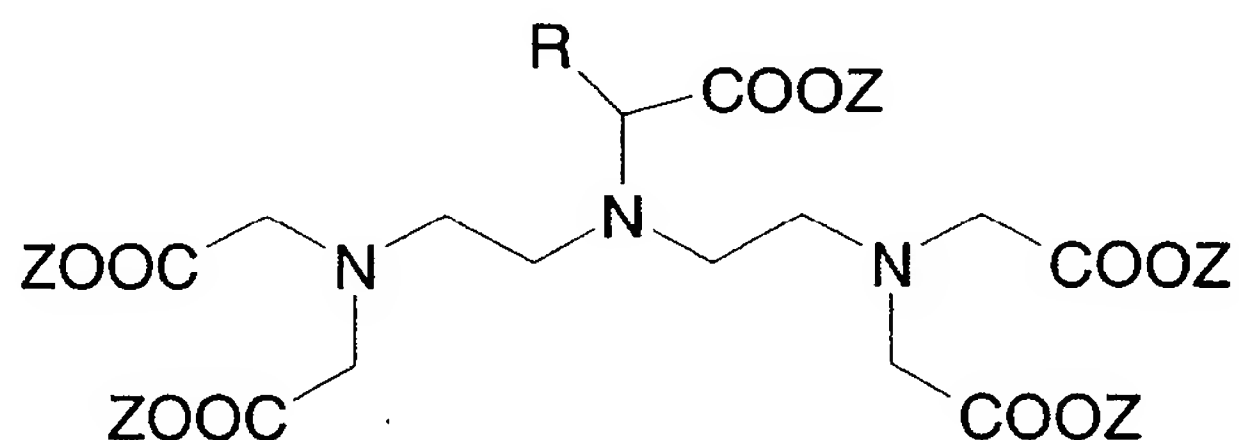
5. Verbindungen nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** R für einen der folgenden Reste steht:





worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

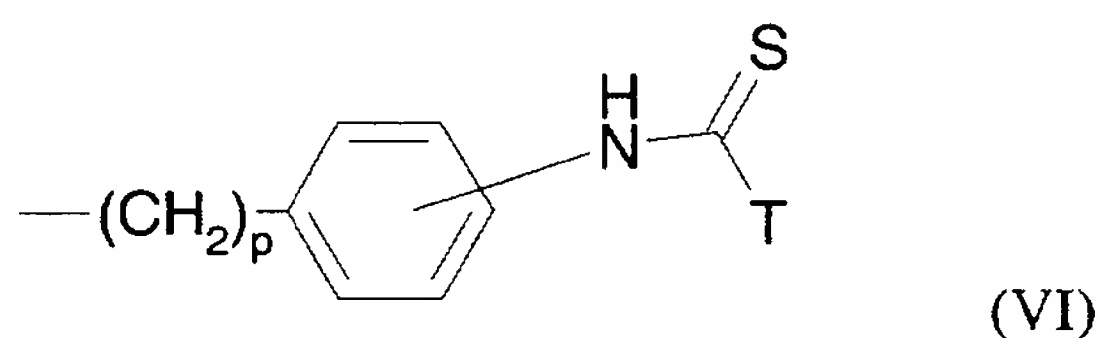
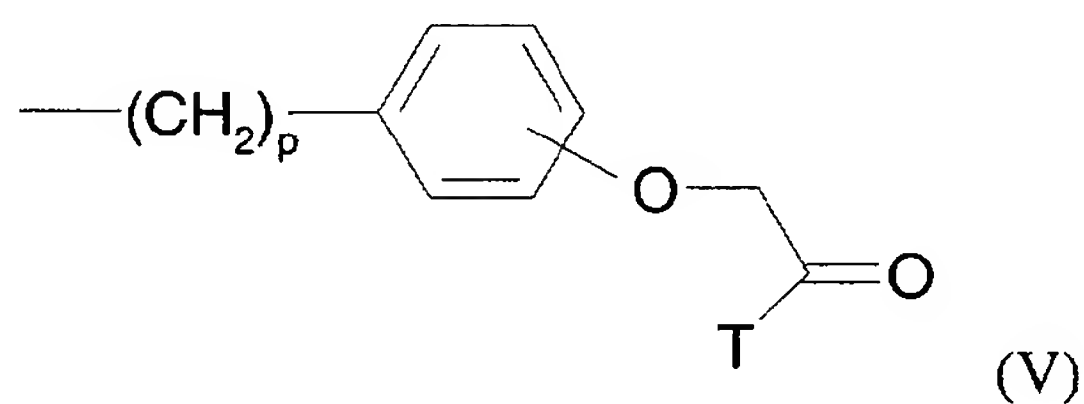
6. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure ein Molekül gemäß allgemeiner Formel (III) ist:

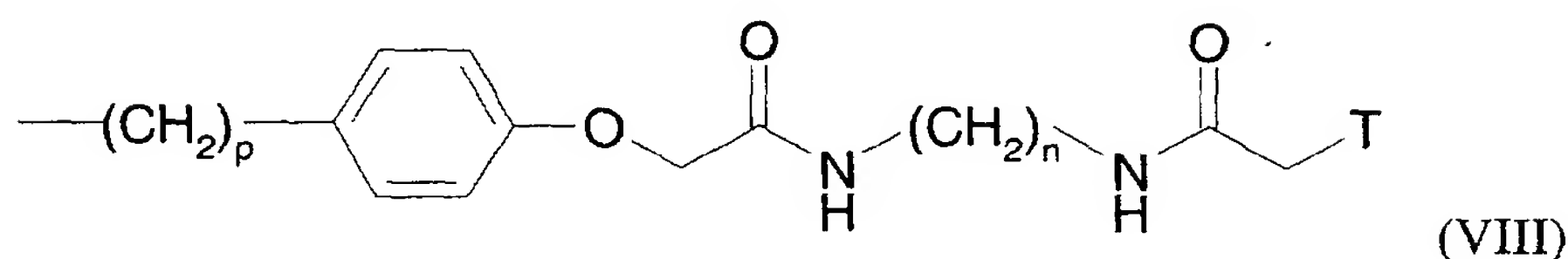
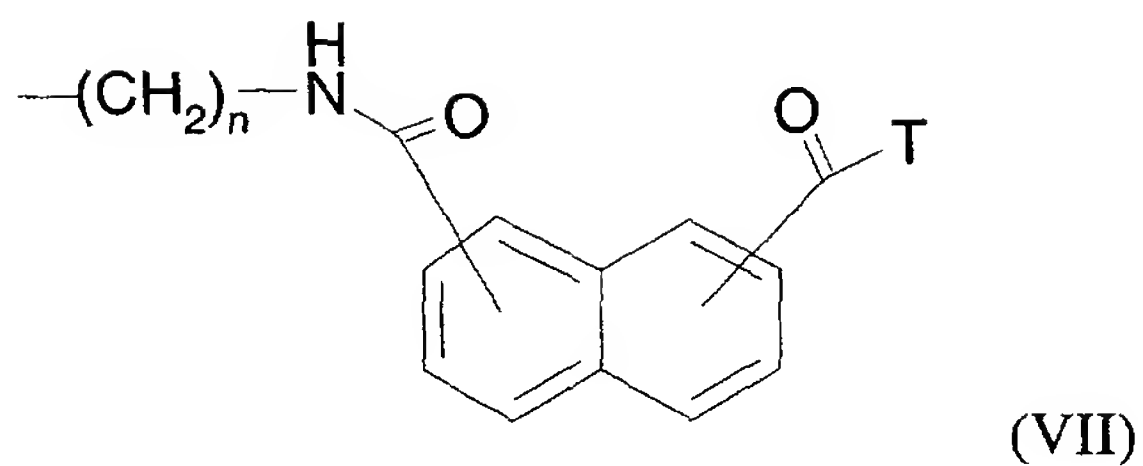


(III)

worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 und R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ -Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält.

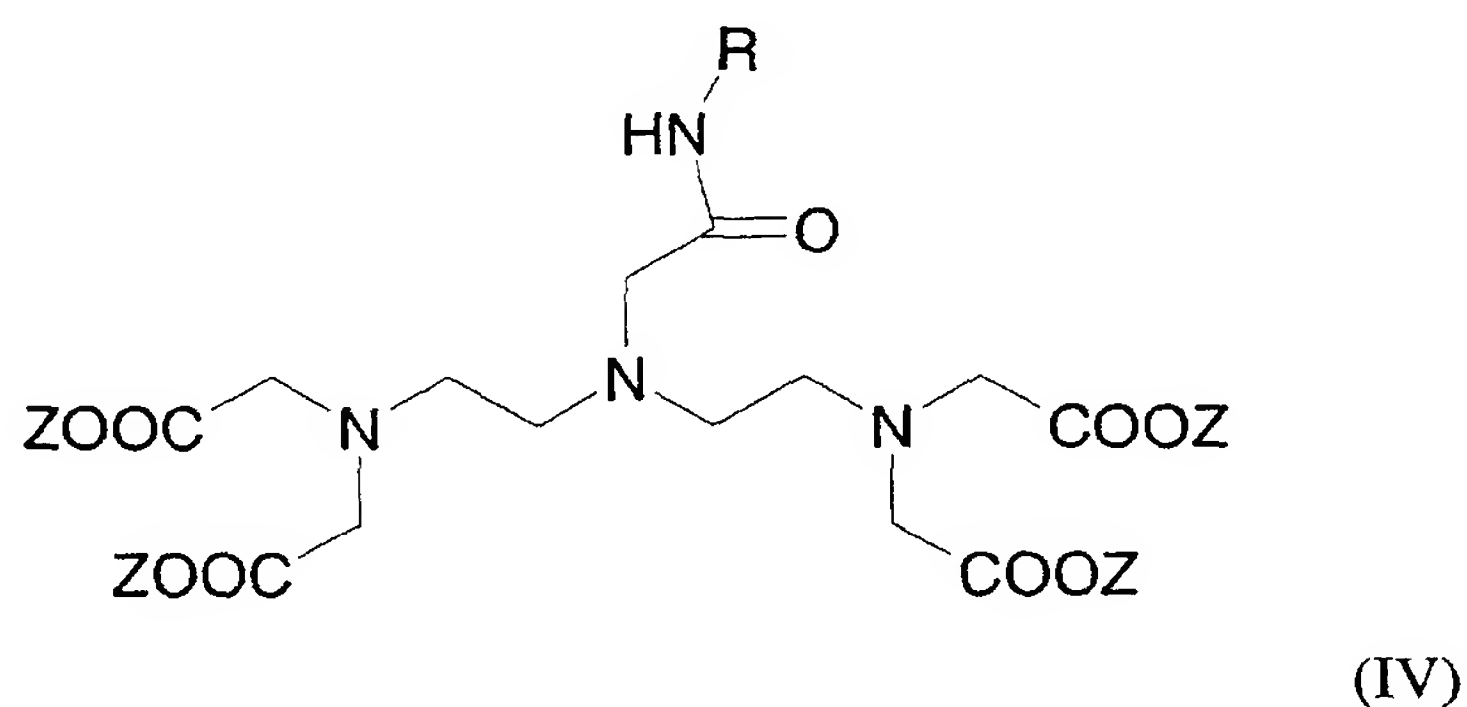
7. Verbindungen nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Rest R für einen der folgenden Reste steht:





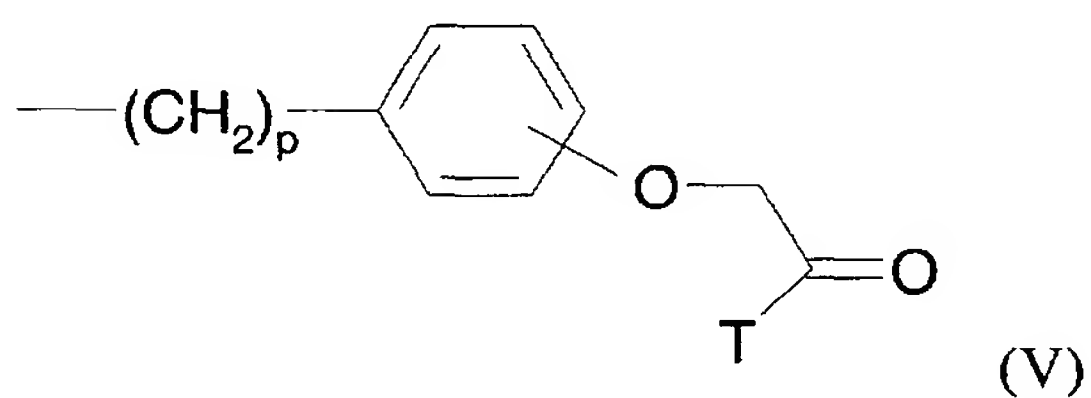
20 worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

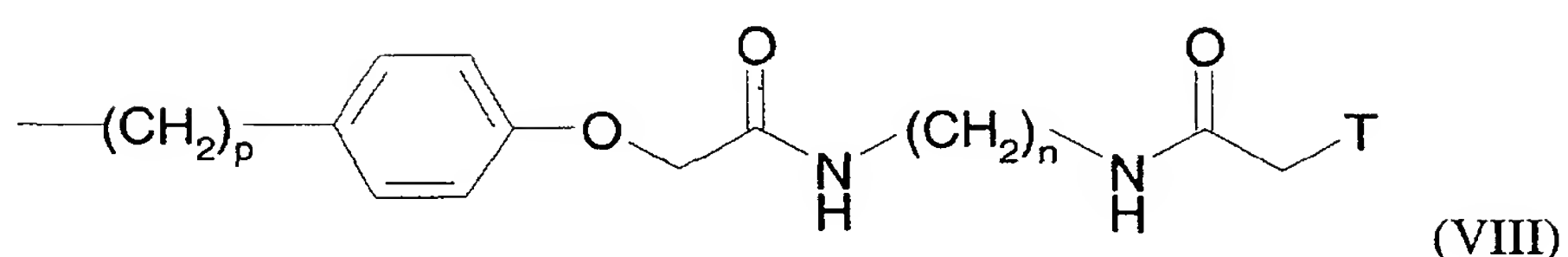
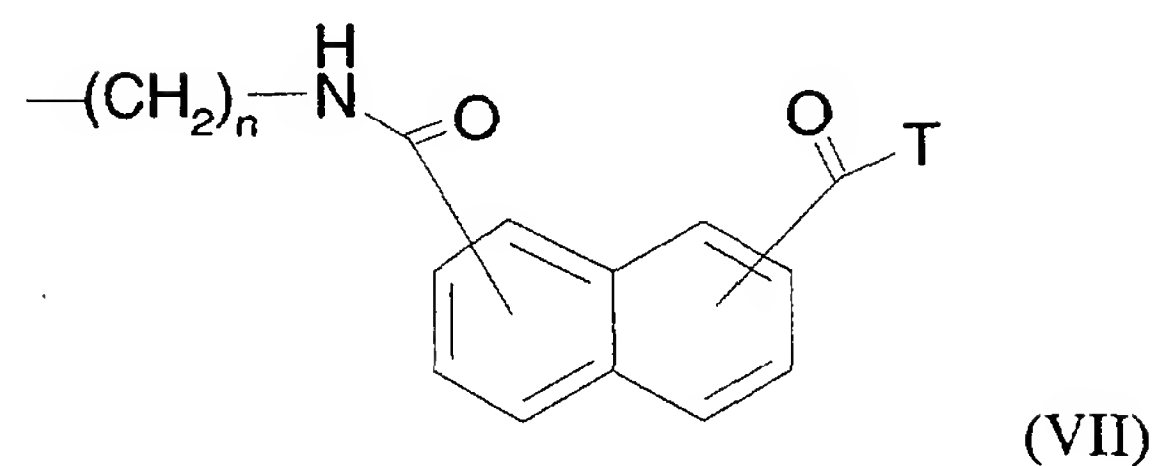
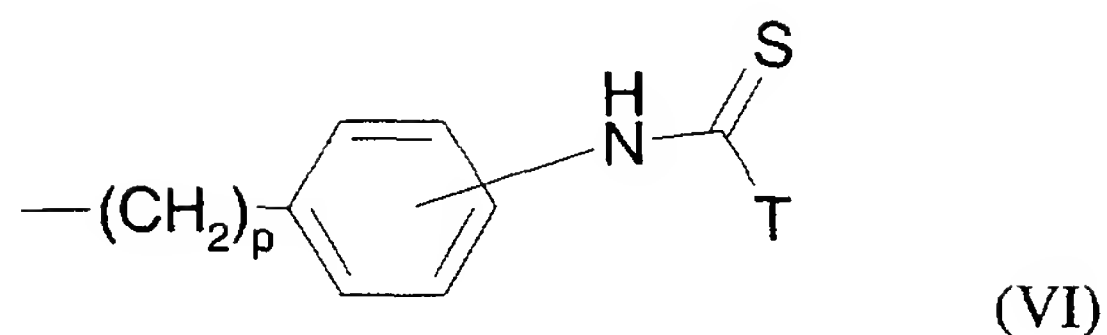
- 25 8. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure ein Molekül gemäß allgemeiner Formel (IV) ist:



40 worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 und R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_{10} -Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält.

- 45 9. Verbindungen nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** R für einen der Reste

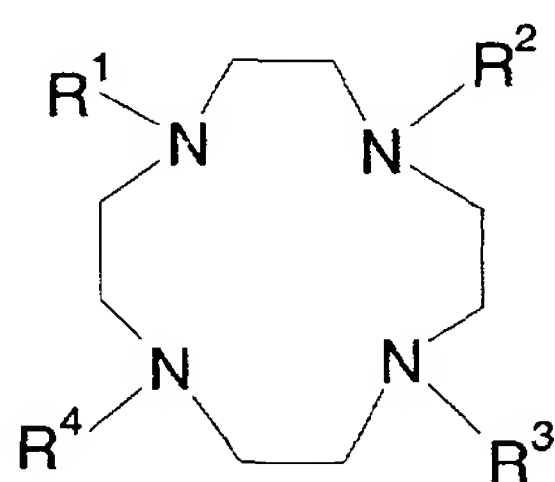




30

steht, worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

- 35
10. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die cyclischen Polyaminopolycarbonsäuren Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind:



(IX)

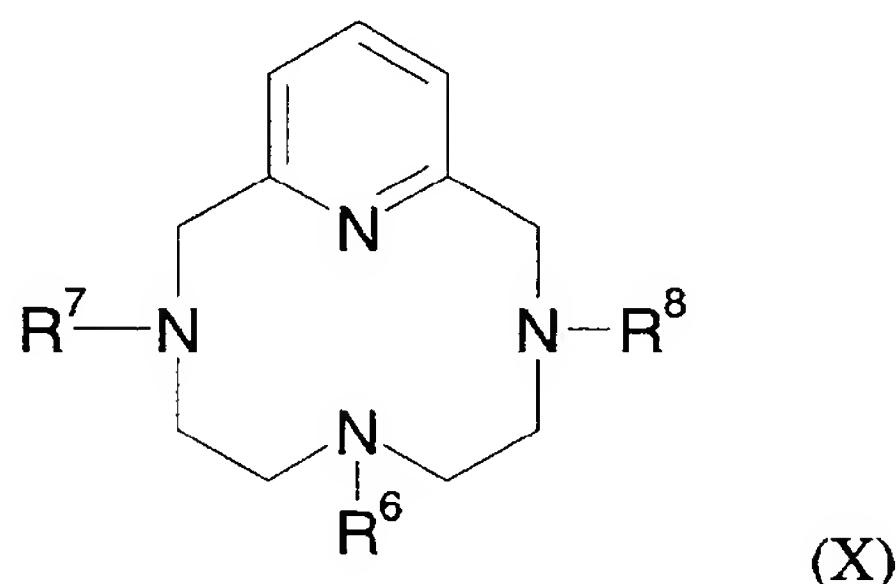
50

worin R¹ einen Rest —CHR⁵-COM darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht, mit Z in der Bedeutung von Anspruch 4, oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin R⁵ für einen Rest (VIII) oder für eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe steht, welche mindestens eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten, welche gegebenenfalls mit einem Halogenatom substituiert sein können, und mindestens eine weitere COOZ-Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 3 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält, und worin R² bis R⁴ unabhängig voneinander einen Rest CH₂COOZ, einen Phosphonsäurerest oder eine Gruppe —(CH₂)_p-Y darstellen, in der p für 0 oder 1 steht und Y einen gegebenenfalls substituierten Heteroaromaten

55

darstellt.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die cyclischen Polyaminopolycarbonsäuren Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind:



worin R^6 einen Rest $-CHR^9-COM$ darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht, mit Z in der Bedeutung von Anspruch 4, oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin R^9 für einen Rest (VIII) oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe steht, welche gegebenenfalls eine weitere $COOH$ -Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 2 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 2 Amidgruppen enthält, und worin R^7 und R^8 unabhängig voneinander einen Rest CH_2COOZ oder einen Phosphonsäurerest darstellen.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** $(X)_m$ für die Aminosäuresequenz des nativen vasoaktiven intestinalen Peptides entsprechend

HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN

oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides, bestehend aus 5 bis 30 Aminosäuren, steht.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** $(X)_m$ für die Aminosäuresequenz des Somatostatins entsprechend

AGCKNFFWKTFTSC

oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Somatostatins, bestehend aus 5 bis 20 Aminosäuren, steht.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** $(X)_m$ für die Aminosäuresequenz des Neurotensins entsprechend

Pyroglutaminsäure-LYENKPRRPYIL

oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Neurotensins, bestehend aus 5 bis 20 Aminosäuren, steht.

15. Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides folgenden Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:

	RLRKQMAVKKYLNSILN	RLRKQMAVKKYLNSIL	RLRKQMAVKKYLNSI
5	LRKQMAVKKYLNSILN	LRKQMAVKKYLNSIL	LRKQMAVKKYLNSI
	RKQMAVKKYLNSILN	RKQMAVKKYLNSIL	RKQMAVKKYLNSI
	KQMAVKKYLNSILN	KQMAVKKYLNSIL	KQMAVKKYLNSI
10	QMAVKKYLNSILN	QMAVKKYLNSIL	QMAVKKYLNSI
	MAVKKYLNSILN	MAVKKYLNSIL	MAVKKYLNSI
	AVKKYLNSILN	AVKKYLNSIL	AVKKYLNSI
15			
	RLRKQMAVKKYLNS	RLRKQMAVKKYLN	RLRKQMAVKKYL
	LRKQMAVKKYLNS	LRKQMAVKKYLN	LRKQMAVKKYL
20	RKQMAVKKYLNS	RKQMAVKKYLN	RKQMAVKKYL
	KQMAVKKYLNS	KQMAVKKYLN	KQMAVKKYL
	QMAVKKYLNS	QMAVKKYLN	QMAVKKYL
	MAVKKYLNS	MAVKKYLN	MAVKKYL
25	AVKKYLNS	AVKKYLN	AVKKYL

16. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** 1 bis m Aminosäuren unabhängig voneinander gegen ihre jeweilige D-Aminosäure oder gegen andere L- oder D-Aminosäuren ausgetauscht sein können, wobei m die oben angegebene Bedeutung hat.
17. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** sämtliche Aminosäuren (X)_m gegen ihre jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sind.
18. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides retrosynthetische Aminosäuresequenzen ausgewählt sind.
19. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides retrosynthetische Aminosäuresequenzen, bei denen 1 bis m Aminosäuren gegen die jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sind, ausgewählt sind, wobei m die oben angegebene Bedeutung hat.
20. Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides folgende Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:

	rlrkq mavkkylnsiln	rlrkq mavkkylnsil	rlrkq mavkkylnsi
50	lrkq mavkkylnsiln	lrkq mavkkylnsil	lrkq mavkkylnsi
	rkq mavkkylnsiln	rkq mavkkylnsil	rkq mavkkylnsi
	kq mavkkylnsiln	kq mavkkylnsil	kq mavkkylnsi
55	qmavkkylnsiln	qmavkkylnsil	qmavkkylnsi
	mavkkylnsiln	mavkkylnsil	mavkkylnsi
	avkkylnsiln	avkkylnsil	avkkylnsi

	RLRKQMAvKKyLNSILN	RLRKQMAvKKyLNSIL	RLRKQMAvKKyLNSI
	LRKQMAvKKyLNSILN	LRKQMAvKKyLNSIL	LRKQMAvKKyLNSI
5	RKQMAvKKyLNSILN	RKQMAvKKyLNSIL	RKQMAvKKyLNSI
	KQMAvKKyLNSILN	KQMAvKKyLNSIL	KQMAvKKyLNSI
	QMAvKKyLNSILN	QMAvKKyLNSIL	QMAvKKyLNSI
10	MAvKKyLNSILN	MAvKKyLNSIL	MAvKKyLNSI
	AvKKyLNSILN	AvKKyLNSIL	AvKKyLNSI

15 **21.** Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Analoga des VIP Peptide aus der folgenden Gruppe von Sequenzen ausgewählt sind:

20

25

30

35

40

45

50

55

5 FSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
ISDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
LSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HFDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HHDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
10 HIDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HLDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HMDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HQDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
15 HTDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HVDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
20 HWDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HYDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSEAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
25 HSFVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSHVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSIAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
30 HSLAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
35 HSDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSDGVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSDMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
40 HSDQVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSDSVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSDWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSDYVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
45 HSDAFFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSDAIFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
HSDALFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
50

55

5 HSDAMFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDATFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAWFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAYFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 10 HSDAVKTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFVDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFWDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNW TRLRKQMAVK KYLNSILN
 15 HSDAVFTDNY TRRRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRWRKQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRFQMAVK KYLNSILN
 20 HSDAVFTDNY TRLRLQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRMQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRRQMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKAMAVK KYLNSILN
 25 HSDAVFTDNY TRLRKFMAYK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKIMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKKMAVK KYLNSILN
 30 HSDAVFTDNY TRLRKLMAYK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKMMAYK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKRMAYK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKVMAYK KYLNSILN
 35 HSDAVFTDNY TRLRKWMAYK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKYMAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQFAVK KYLNSILN
 40 HSDAVFTDNY TRLRKQIAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQKAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQLAVK KYLNSILN
 45 HSDAVFTDNY TRLRKQQAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQRAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQWAVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMFVK KYLNSILN
 50 HSDAVFTDNY TRLRKQMIVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMKVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMLVK KYLNSILN
 55 HSDAVFTDNY TRLRKQMMVK KYLNSILN

HSDAVFTDNY TRLRKQMQVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMRVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMVVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMWVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMYVK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAAK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAIK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMALK KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVR KYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK RYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK WYLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KFLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KWLNSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLASILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLFSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLISILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLMSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLSSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLVSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLWSILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNNILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNRILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNWILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNYILN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSLLN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSSLN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSWLN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSYLN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIFN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIIN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIWN
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILW

22. Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Analogon des VIP eine Verbindung gemäß folgender Formel ausgewählt ist:

$$\text{HSDAVFTX}^1\text{X}^2\text{Y X}^3\text{RLRKQMAVK KYLNSILN},$$

worin X¹, X² und X³ jede beliebige Aminosäure darstellen können.

23. Verbindungen nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Somatostatins folgende Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:

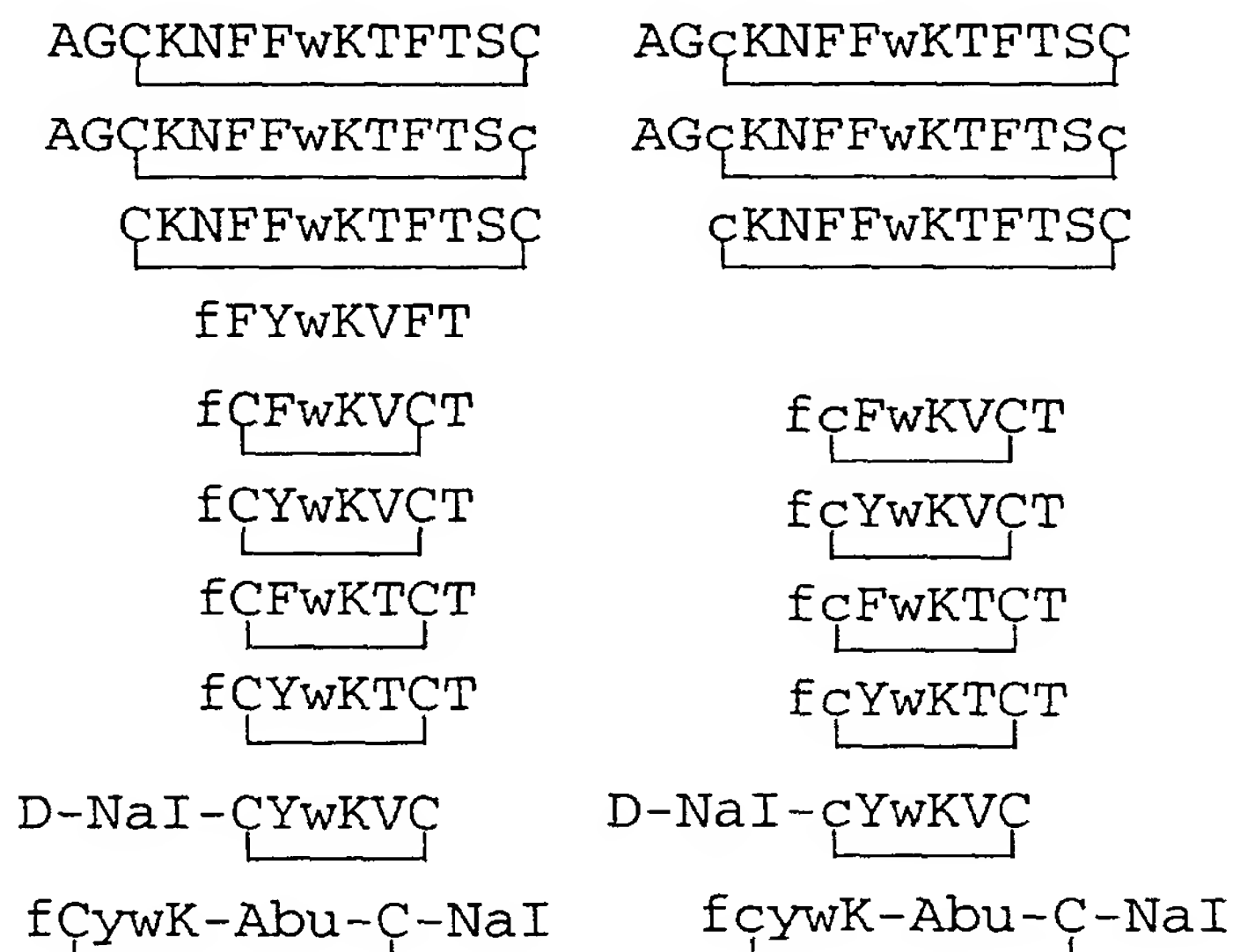
5

10

15

20

25



24. Verbindungen nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Neutensins folgende Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:

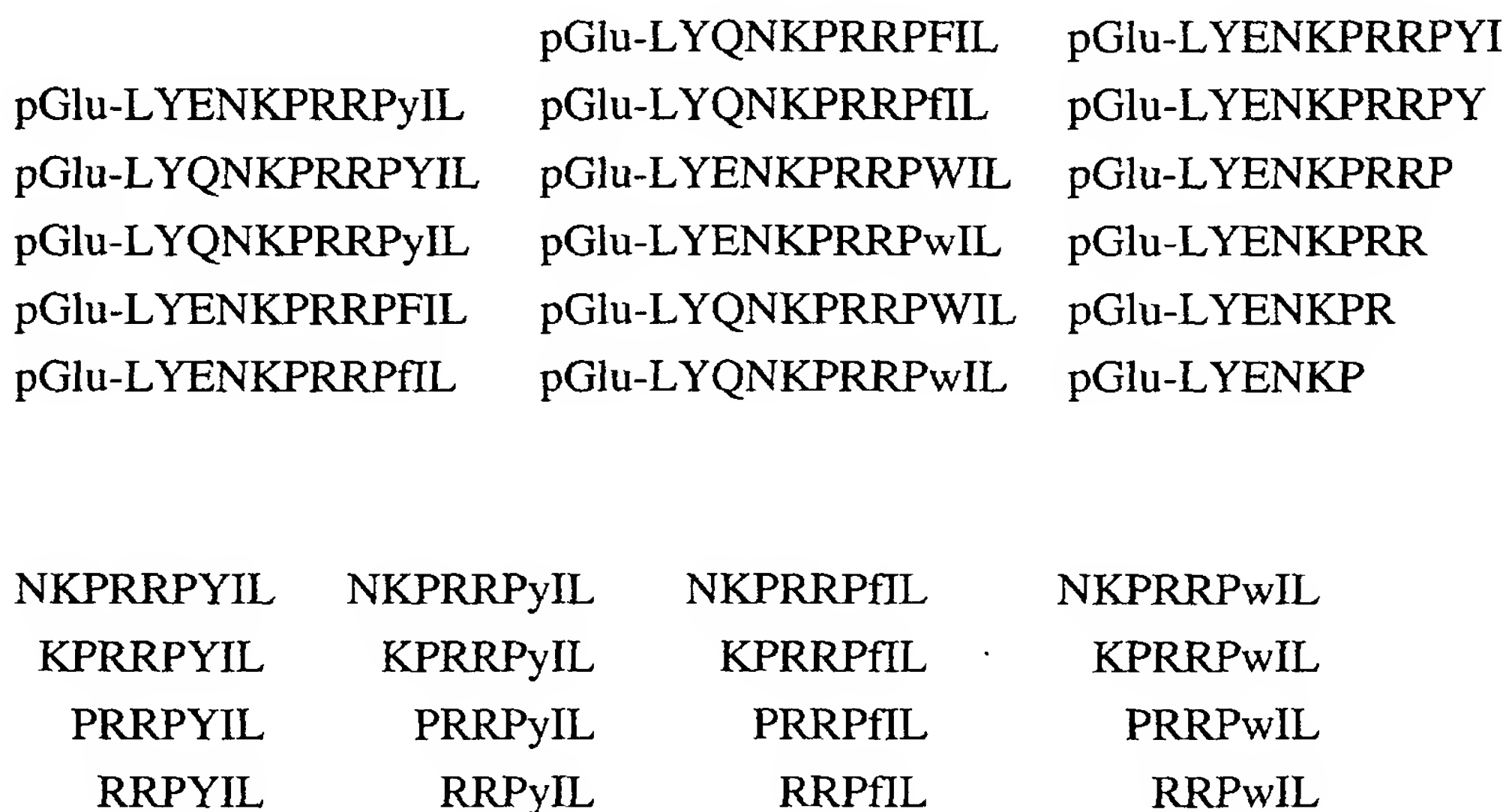
30

35

40

45

50



25. Verbindungen nach einem der vorangegangenen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindungen ein Terbium- oder Europiumkation enthalten.

26. Verwendung der Verbindungen nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche zur In-vivo-Diagnostik von Tumoren, anderen erkrankten Gewebereichen oder Adenomen mittels optischer Detektionsverfahren, oder zur In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik von Tumoren, Tumorzellen und/oder entzündlichen Geweben mittels endoskopischer Verfahren im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, Bronchialtrakt, der Blase oder der Zervix.

27. Verfahren zur endoskopischen In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik unter Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** dem Patienten die Verbindungen topisch durch Versprühen im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, der Blase, oder durch Inhalation den Bronchien zugeführt werden, der nicht gebundene, überschüssige Anteil der Verbindung gegebenenfalls anschließend durch Waschen entfernt wird, und schließlich die endoskopische Untersuchung durch örtliche Anregung mit einer aus dem Spektralbereich von 250 bis 450 nm ausgewählten Anregungswellenlänge und durch ortsabhängige Detektion der spezifischen, von der Verbindung emittierten Fluoreszenzstrahlung durchgeführt wird.
28. Optisches Diagnostikum zur In-vivo-Diagnostik erkrankter Gewebebereiche, **dadurch gekennzeichnet, daß** es mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit den üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen sowie Verdünnungsmitteln enthält.
29. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** zunächst ein Metallkomplex hergestellt wird, welcher durch Aminolyse des entsprechenden Aktivesters an ein Peptid gekoppelt wird.